

# Acta Genetica et Statistica Medica

Condedit: Gunnar Dahlberg †

## REDACTORES:

**L. van Bogaert**  
Anvers

**F. J. Kallmann**  
New York

**A. Polman †**  
Groningen

**J. A. Böök**  
Uppsala

**R. Ceppellini**  
Torino

**H. Nachtsheim**  
Berlin

**J. A. Fraser Roberts**  
London

**T. Kemp**  
København

**A. Franceschetti**  
Genève

**J. V. Neel**  
Ann Arbor, Mich.

**R. Turpin**  
Paris

**J. Mohr**  
Oslo

## EDITORES ET COLLABORATORES:

**A. C. Allison**, Oxford  
**A. G. Bearn**, New York  
**J. W. Bruins**, Deventer  
**L. L. Cavalli-Sforza**, Parma  
**E. Essen-Möller**, Lund  
**N. Ford Walker**, Toronto  
**J. François**, Gand  
**F. C. Fraser**, Montreal  
**N. Freire-Maia**, Curitiba  
**J. Frézal**, Paris  
**T. Furuhata**, Tokyo  
**R. Grubb**, Lund  
**A. Hässig**, Bern  
**K. Henningsen**, København

**K. Hilden**, Helsinki  
**J. Huizinga**, Utrecht  
**D. Klein**, Genève  
**P. C. Koller**, London  
**M. Lamy**, Paris  
**C. A. Larson**, Lund  
**T. Larsson**, Stockholm  
**H. Lehmann**, London  
**J. Lejeune**, Paris  
**P. Levine**, Raritan, N. J.  
**F. Mainx**, Wien  
**A. E. Mourant**, London  
**G. B. Oakland**, Ottawa  
**Ø. Ødegård**, Oslo

**F. Osborn**, New York  
**P. O. Pedersen**, København  
**U. Pfändler**, La Chaux-de-Fonds  
**S. Refsum**, Oslo  
**L. D. Sanghvi**, Bombay  
**B. Sekla**, Praha  
**M. Siniscalco**, Napoli  
**T. Sjögren**, Stockholm  
**E. T. O. Slater**, London  
**M. A. Soliman**, Cairo  
**A. C. Stevenson**, Belfast  
**E. Strömgren**, Aarhus  
**J. Sutter**, Paris  
**F. Vogel**, Berlin

## SECRETARIUS:

**M. Hauge**, København



Vol. 11, No. 4  
(Register Vol. 11)

1961

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK



# INDEX

Vol. 11, No. 4 (1961)

FUHRMANN, W., Berlin:	Untersuchungen zur Ätiologie der angeborenen Angiokardiopathien . . . . .	289
SCHWARZFISCHER, F. und LIEBRICH, K. G., München:	Zur Serologie, Genetik und Populationsgenetik der MNS-Typen; ihre Häufigkeit im süddeutschen Raum . . . . .	317
CEDERLÖF, R.; FRIBERG, L.; JONSSON, E. and KALJ, L., Stockholm and Lund:	Studies on Similarity Diagnosis in Twins with the Aid of Mailed Questionnaires . .	338
BECKMAN, L. and EKLUND, A.-E., Stockholm:	ABO Blood Groups and Gastric Carcinoma. Data from Swedish Hospital Records . . . .	363
STROBEL, D., Frankfurt/Main:	Ergänzungen zu der Arbeit von F. Vogel und D. Strobel «Über die Populationsgenetik der ABO-Blutgruppen (I. Mitteilung)» . . . . .	370
HAUGE, M. and HARVALD, B., Copenhagen:	Malignant Growths in Twins . . . . .	372
Varia	. . . . .	378
Index rerum ad Vol. 11	. . . . .	379
Index autorum ad Vol. 11	. . . . .	380
Index Vol. 11	nach - after - après . . . . .	374

Einem Teil der Auflage dieses Heftes liegt ein Prospekt der Firma ELCO AG, Basel, bei

## Renseignements généraux

«Acta Genetica et Statistica Medica» paraît trimestriellement en fascicules de 96 pages environ. Le prix annuel d'un abonnement est de fr. s. 56.— frais de port inclus.

Les collaborateurs reçoivent à titre d'honoraires 50 tirés-à-part gratuitement. Les tirages à part supplémentaires seront facturés à un prix spécial. La maison d'édition se charge des frais de clichés à condition qu'elle reçoive les dessins originaux se prêtant à la reproduction et que leur nombre ne dépasse pas la mesure strictement nécessaire. Dans le cas contraire les frais sont à la charge de l'auteur. Celui-ci sera avisé auparavant du montant approximatif.

Tous les articles originaux se rapportant à l'étude de la généalogie humaine peuvent être publiés dans «Acta Genetica et Statistica Medica». Les manuscrits sont acceptés dans les langues française, anglaise et allemande, et devront tous, sans exception, être suivis d'un bref résumé dans les trois langues. Les auteurs sont priés de rédiger leurs travaux aussi concis que possible; les ouvrages ne doivent pas, sauf cas exceptionnels, dépasser 10 pages imprimées.

Tous les manuscrits doivent être adressés à l'Institut Universitaire de Génétique Humaine, Tagensvej 14, Copenhague N. (Danemark). Les épreuves corrigées, les ouvrages à analyser, de même que toute correspondance concernant les abonnements et la publicité sont à adresser à la maison S. KARGER SA., Editeurs, Arnold Böcklinstrasse 25, Bâle (Suisse).



Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin, Kaiserin Auguste Victoria Haus  
(Direktor: Prof. Dr. A. Loeschke)

## UNTERSUCHUNGEN ZUR ÄTIOLOGIE DER ANGEBORENEN ANGIOKARDIOPATHIEN

Von WALTER FUHRMANN

Der größte Teil unserer Kenntnisse über die Entstehungsbedingungen der angeborenen Angiokardiopathien leitet sich auch heute noch vom Tierexperiment her. Die Übertragung solcher experimenteller Erfahrungen auf die Verhältnisse beim Menschen wird fragwürdig, sobald man die unterschiedlichen metabolischen Bedürfnisse verschiedener Arten selbst innerhalb der Klasse der Säuger (und mitunter sogar verschiedener Stämme innerhalb einer Art) in Betracht zieht und die Schwere der meisten experimentellen Noxen bedenkt. Wir sind deshalb letztlich doch auf Beobachtungen am Menschen angewiesen. Hier liegt heute schon eine große Zahl von Einzelbeobachtungen vor, die jedoch ein in seinen Auslesebedingungen völlig unkontrollierbares Material darstellen. Von ungleich größerem informatorischem Wert sind auslesefreie Serien, die nun wiederum nur in beschränktem Umfang zur Verfügung stehen und meist erst in den letzten Jahren veröffentlicht wurden.

Die unbestreitbaren Vorteile von prospektiven Untersuchungen werden zum Teil durch die innewohnenden Schwierigkeiten des Verfahrens wieder ausgeglichen. Es liegen deshalb in unserer Fragestellung nur wenige Arbeiten vor, und was die Zahl der angeborenen Angiokardiopathien angeht, meist kleineres Material. Die meisten durchgeführten Untersuchungen waren retrospektiv im Ansatz und gingen von geburtshilflichen oder kardiologischen Abteilungen aus oder benutzten das Material pathologisch-anatomischer Institute. Während beim Patientengut geburtshilflicher Abteilungen die Angaben über die Schwangerschaft besonders exakt sein werden, ist die diagnostische Unsicherheit gerade bezüglich eventueller Herzfehler der Kinder ausserordentlich groß. Beim Material pathologisch-anatomischer Institute sind die Diagnosen exakt, Angaben über den Schwangerschaftsverlauf und die Familie meist nicht vorhanden oder sehr lückenhaft. Ein Vertrauensverhältnis zu den Eltern ist hier naturgemäß schwer herzu-

stellen. Dementsprechend wurden auch die meisten größeren Untersuchungen vom Patientengut kardiologischer Abteilungen aus unternommen. Soweit es sich dabei um pädiatrisch-kardiologische Abteilungen handelt, sind auch die Eltern und Angehörigen meist noch gut erreichbar und die Schwangerschaft liegt nicht allzu lange zurück, so daß noch brauchbare Angaben zu erhalten sind. Besonders wenn der Untersucher Arzt der Abteilung ist, ist das Vertrauensverhältnis zu den Eltern meist sehr gut. Selbstverständlich ist das Patientengut solcher Abteilungen ebenfalls Auslesefaktoren unterworfen und repräsentiert hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Fehler nicht etwa eine zufällige Stichprobe aus allen angeborenen Herzfehlern innerhalb der Bevölkerung des Einzugsgebiets der Klinik.

In dieser Arbeit sollen die Ergebnisse einer Untersuchung mitgeteilt werden, bei der besondere Aufmerksamkeit der Frage der relativen Bedeutung genetischer und exogener Faktoren in der Ätiologie angeborener Angiokardiopathien, beziehungsweise dem Problem des Zusammenwirkens solcher Faktoren gewidmet wurde. Der zur Verfügung stehende Raum gestattet es leider nicht, eine eingehende Diskussion der Literatur vorzuschicken. Es kann hier auf eine ausführliche Darstellung an anderer Stelle verwiesen werden (Fuhrmann, 1961). Besonders erwähnt seien jedoch die umfangreicheren Untersuchungen von *Polani und Campbell* sowie von *Lamy u. Mitarb.*

Auch nach Bekanntwerden der zahlenmäßig sehr umfangreichen Erhebung von *Lamy u. Mitarb.* schien es uns lohnend, die eigenen Untersuchungen mit begrenzterem Material fortzusetzen, um durch eine gerade durch die beschränktere Zahl sorgfältiger zu kontrollierende Serie die Ergebnisse dieser Autoren zu ergänzen. Besonders die Unsicherheiten der von *Lamy u. Mitarb.* wie auch von *Polani und Campbell* benutzten Fragebogenmethode bezüglich mütterlicher Anamnese (Aborthäufigkeit, Schwangerschaftskomplikationen usw.) und auch der Familienerhebung konnten in unserer Serie durch persönliche Untersuchung und Befragung erheblich verringert werden. Für ganz besonders wichtig aber hielten wir die Bereitstellung einer in unmittelbarer persönlicher Untersuchung und Befragung gewonnenen Kontrollserie, da im Fehlen einer solchen Kontrollserie die Ursache für zahlreiche Fehlschlüsse in der Literatur zu suchen ist.

### Material

Die Untersuchung ging aus von allen in der Zeit von Anfang 1951 bis Mitte 1956 an der kardiologischen Abteilung der Kinderklinik der Freien Universität Berlin untersuchten



Kindern mit durch Herzkatheter, Angiokardiographie, Operation oder in einigen Fällen spätere Sektion sicher nachgewiesenen Mißbildungen des Herzens oder der großen Gefäße. Ausgeschlossen wurden Kinder, bei denen wegen Wechsels des Wohnorts o.ä. eine Einladung der Eltern von vornherein aussichtslos schien, Kinder, deren Mutter verstorben war, und Adoptivkinder. Nicht eingeladen wurden weiter die Eltern von Kindern, die zum Zeitpunkt dieser Erhebung bereits verstorben waren, da hier die psychischen Voraussetzungen für die Befragung nicht die gleichen gewesen wären. Durch eine besondere Prüfung überzeugten wir uns davon, daß dadurch nicht eine Verzerrung des Materials etwa nach Schweregrad des Fehlers o.ä. eintrat. Tatsächlich enthielt diese Gruppe neben Todesfällen aus völlig unabhängigen Gründen auch vor allem Todesfälle, die chirurgischen oder diagnostischen Maßnahmen zur Last zu legen waren. Insgesamt konnten schließlich 122 Patienten und deren Familien ausgewertet werden. Für einzelne Fragestellungen war die Zahl dadurch kleiner, daß dreimal Geschwister erfaßt wurden und daß einzelne serologische Untersuchungen oder sonstige Angaben in Einzelfällen fehlten. Konkordante Zwillinge waren in der Serie nicht enthalten, desgleichen nicht Patienten mit Mongolismus, Marfan- oder Turner-Syndrom.

Das Patientengut wurde in Gruppen eingeteilt, denen die zeitliche Zuordnung der Entstehung der Mißbildung zu bestimmten Phasen der Keimesentwicklung zugrunde lag. Es wurde damit bewußt von der Praxis anderer Autoren abgewichen, die von klinischen Kriterien (z.B. Cyanose, keine Cyanose usw.) ausgingen, dabei aber in ihren Einteilungen auch soweit differierten, daß ein direkter Vergleich ohnehin nicht möglich wäre. Unsere Einteilung bewährte sich vor allem bei der Beurteilung zeitlicher Zusammenhänge mit exogenen Noxen und ähnlichen Fragen. Dabei war zu berücksichtigen, daß wir noch keineswegs für alle Fehler die Grenzen der Determinationsperiode angeben können. Wir folgten vor allem den Angaben von *Kl. Goertler*. Die Aufschlüsselung unseres Patientengutes gibt die Tabelle 1 wieder. Eine sichere Zuteilung der Patienten bzw. ihrer Mißbildungen zu bestimmten Entwicklungsphasen wäre natürlich nur auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen möglich. Die klinisch-kardiologischen oder bei der Operation gewonnenen Diagnosen sind in dieser Hinsicht mit Unsicherheiten belastet. Bei der Gesamtwertung wurde schon wegen der zu kleinen Zahlen auf eine Aufschlüsselung verzichtet.

Bei der Erhebung der Angaben und Einzelbefunde wurde größter Wert auf die Herstellung eines entsprechenden Vertrauensverhältnisses gelegt. Die Anamnesen wurden stets vom gleichen Untersucher erhoben. Schließlich wurden auch die Eltern, Geschwister, Geschwister der Eltern und deren Kinder und eventuell Enkel nach Möglichkeit persönlich untersucht bzw. Arzt- oder Krankenhausberichte eingeholt. Insgesamt wurden 1455 Verwandte erfaßt, von denen 582 selbst untersucht oder durch Befunde anderer Ärzte mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden konnten, 663 waren nicht zur Untersuchung erreichbar und 210 bereits verstorben.

Von überragender Bedeutung war die Gewinnung einer in gleicher Weise behandelten Kontrollserie, die aus Kindern gebildet wurde, die wegen anderer, meist akuter Krankheiten in die Klinik aufgenommen wurden und bei denen kein Anhalt für das Vorliegen eines Herzfehlers oder einer sonstigen Mißbildung bestand. Die Mütter dieser Kinder wurden in genau gleicher Weise befragt und untersucht wie die Mütter der Probandenserie. Bei der Erhebung der Familiendaten mußte in der Kontrollserie dagegen leider meist auf die persönliche Untersuchung verzichtet werden, so daß sich die Daten hier zum größten Teil auf die Angaben der Mütter stützen. Insgesamt konnten für die Kontrollgruppe 75 Kinder

Tabelle 1

## Einteilung der untersuchten Probanden

		Anzahl der Patienten		Total
		männl.	weibl.	
Gruppe A	Störungen der Primärperiode der Herzentwicklung (vor dem 24. bis 27. Tag der Keimesentwicklung)			
	Truncus arteriosus communis		1	
	Ostium atrioventriculare commune		2	
	Cor biloculare	1		4
Gruppe B	Störungen der Sekundärperiode der Herzentwicklung Scheidewanddefekte, Stellungsanomalien der großen Gefäße (3. bis 6. Woche der Keimesentwicklung)			
	Taussig-Bing-Syndrom	1		
	Fallotsche Tetrad	14	7	
	Fallotsche Pentalogie	3	4	
	Eisenmenger-Komplex	1	1	
	Ventrikelseptumdefekt	14	18	
	Vorhofseptumdefekt	4	7	74
Gruppe C	Differenzierungsstörungen des Herzens in der Tertiärperiode (etwa in der 6. bis 12. Woche der Keimesentwicklung)			
	Pseudotruncus aortalis	1	1	
	Ebsteinsche Anomalie	3		
	Fallotsche Trilogie	2		
	Lutembacher-Cossio-Syndrom		1	
	Tricuspidalatresie, Tricuspidalstenose	1	1	10
Gruppe D	Später und unsicher zu datierende Störungen			
	Isolierte Pulmonalstenose	3	4	
	Angeborene Aortenstenose	3	1	11
Gruppe E	Persistierender Ductus arteriosus Botalli	7	7	14
Gruppe F	Aortenisthmusstenose	1	2	3
Gruppe G	Sichere angeborene Angiokardiopathien ohne im einzelnen geklärte Diagnose	1	5	6
Gesamt		60	62	122



und deren Mütter verwendet werden. Durch die Einbeziehung weiterer Graviditäten der Kontrollmütter konnten wir für manche Fragestellungen insgesamt 167 oder 168 Graviditäten als Kontrolle benutzen.

### *Ergebnisse*

Bezüglich des *Lebensalters der Eltern* entsprachen unsere Ergebnisse den in der Literatur mitgeteilten Befunden an größerem Material. Es war keine Abhängigkeit nachzuweisen (vergl. Lenz, 1958). Auch auf eine ins Einzelne gehende Darstellung der *Geschlechtsverteilung der Angiokardiopathien* kann hier verzichtet werden, da unsere Untersuchung keine neuen Gesichtspunkte ergab. Eine Aufschlüsselung der Geschlechtsverteilung der Geschwister der Eltern im Sinne der Untersuchungen von Knox erlaubte wegen der kleinen Zahlen keine bindenden Schlüsse. Auf den Abdruck der Tabelle soll deshalb an dieser Stelle ebenfalls verzichtet werden. *Kombination mit sicheren extrakardialen Mißbildungen* fand sich bei 6,5% unserer Probanden. Einmal handelte es sich dabei um das in der väterlichen Familie dominant erbliche Auftreten einer Hammerzehe und einmal um eine congenitale Hüftluxation bei Steißgeburt. Nicht mitgezählt wurden 3 weitere Patienten mit Trichterbrust, einer mit leichter Trichterbrust und Skoliose der Brustwirbelsäule und 3 mit Skoliose der Brustwirbelsäule.

### *Exogene Faktoren*

#### *a) Empfängnisverhütende Maßnahmen*

Herz- und Gefäßmißbildungen wurden unseres Wissens außer in einem von Windorfer mitgeteilten und zum Teil umstrittenen Fall bisher nie auf mißglückte Versuche einer Empfängnisverhütung zurückgeführt. Die größeren Erhebungen über Ursachen der angeborenen Angiokardiopathien haben diese Frage nicht berücksichtigt. Wir haben die untersuchten Mütter auch nach Anwendung empfängnisverhütender Mittel gefragt, sind aber überzeugt, daß die erhaltenen Angaben hierüber nicht vollständig waren. Es ergab sich, daß ein Kind mit einem offenen Ductus arteriosus *Botalli* aus einer Gravidität stammte, die trotz Anwendung von kontrazeptivem Vaginalgelee («Patentex») zustande kam. Bei den gesunden Kontrollen waren 2 Kinder aus Graviditäten hervorgegangen, die trotz versuchter Empfängnisverhütung entstanden waren. (In einem Fall mechanisches Verhütungsmittel (Kondom), im zweiten Vaginalkugeln nach Rezept mit Borsäure, Zitronensäure und Chinin in Kakaobutter.) Aus theoretischen Gründen erscheint es auch wenig wahrscheinlich, daß eine chemische Schädigung der Gamete zu organbegrenzten Mißbildungen führen kann. Es ist hier eher ein «Alles oder Nichts» zu erwarten, während in späteren Stadien der Entwicklung im Zellverband empfindliche Zellbezirke und weniger empfindliche nebeneinander existieren.

## b) Unehelichkeit

Von den mißbildeten Kindern waren anteilmäßig nicht mehr unehelich als von den Probanden. Berücksichtigt man daneben bei den ersten ehelichen Kindern die Häufigkeit vorehelicher Zeugung, da ja dann in den ersten Schwangerschaftsmonaten zum Teil ähnliche Verhältnisse vorlagen, so ergab sich auch hier keine wesentliche Differenz. (Vergleiche Tabelle 2.)

Tabelle 2

Anteil der unehelichen Geburten und der vorehelich gezeugten ersten ehelichen Kinder bei Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien und Kontrollen

	Gesamtzahl	unehelich	1. eheliche Kinder, bei denen Heirats- daten der Eltern bekannt waren. Gesamtzahl	davon vorehelich gezeugt
Kinder mit angeborenen Angiokardiopathien	122	7,4%	36	41,6%
Kontrollen (ersterfaßte Kinder)	75	8 %	41	46,0%
Kontrollen einschließlich Geschwister	168	7,1%	68	51,4%

## c) Blutungen in der Gravidität

Blutungen in der Frühschwangerschaft sind vor allem von *Rübsaamen*, aber auch von anderen Autoren mit der Entstehung von angeborenen Angiokardiopathien in Zusammenhang gebracht worden. Derartige Blutungen können Ausdruck von Nidations- und Plazentationsstörungen sein (*Bickenbach, Rübsaamen, Knörr*) und damit auch auf eine Störung des Stoff- und Gasaustausches zwischen Mutter und Kind hinweisen, sie können aber auch aus Zervix und Vagina stammen und dann kaum Einfluß auf die Keimentwicklung haben. *Kaufmann u. Mitarb.* betonten die relative Häufigkeit von Blutungen im Anfang der Gravidität bei gesunden Frauen ohne erkennbare Zervixläsion und ohne Zusammenhang mit einem drohenden Abort. Kann schon der Gynäkologe die Blutungsursache nicht immer sicherstellen, so ist natürlich die Unsicherheit bei anamnestischen Erhebungen noch wesentlich größer. Zu beachten sind auch die (anscheinenden)



Menstruationsblutungen, die in den ersten Monaten normaler Graviditäten beobachtet werden können. Diese lassen sich nach Zeit, Art und Auftreten von den Frauen meist einigermaßen erkennen. Fehler in der Beurteilung dürften sich hier bei Probanden und Kontrollen die Waage halten. Unsere Ergebnisse gibt die Tabelle 3 wieder.

Für die Werte der Kontrollgruppe bieten die Ergebnisse der prospektiven Untersuchung von *Knörr* (Blutungen in der 1. Hälfte der Gravidität bei 9,3% der Mütter gesunder Kinder) und von *Speert u. Mitarb.* (Blutungen meist leichter Art und ohne Zeichen eines Abortus imminens oder erkennbare Zervixläsion in den ersten 40 Schwangerschaftswochen bei 8% der

Tabelle 3  
Blutungen in der Gravidität  
(in Klammern Fallzahlen)

	Kinder mit angeborenen Angiokardiopathien	Kontrollen	( $\chi^2$ -Test)
Gesamtzahl	122	167	
Blutungen während des 1. und/oder 2. Trimenon	17,2% (21)*	8,4% (14)	
Menses in der Gravidität	7,4% (9)*	4,2% (7)	
Blutungen im 1. und/oder 2. Trimenon außer Menses	10,6% (13)*	4,2% (7)	P = 0,03
Blutungen im 1. Trimenon	14,8% (18)	7,8% (13)	
Blutungen im 1. Trimenon außer Menses	7,4% (9)	3,6% (6)	P = 0,07
Blutungen im 2. Trimenon	5,7% (7)	0,6% (1)	
Mit der vermutlichen Determinationsperiode der Herzmißbildungen in zeitliche Beziehung zu setzen waren Blutungen	13,1% (16) u. U. 13,9% (17)*		
Davon Menses	5,7% (7)*		
Andere	8,2% (10) (u. U. 11)*		

\* Differenz erklärt sich dadurch, daß in einem Fall sowohl Menses fortbestanden als auch eine sicher nicht menstruelle Blutung angegeben wurde.

untersuchten Frauen) gutes Vergleichsmaterial, das unsere Befunde stützt. Auch wenn man eine größere Häufigkeit von Blutungen in Schwangerschaften, die zur Geburt mißbildeter Kinder führen, als gegeben annimmt, kann der Gedanke, daß Nidationsstörungen nicht unbedingt exogen bedingt sein müssen, sondern daß auch ein primär unterwertiges Ei zu Anomalien der Nidation führen kann (*Llusia, Kaufmann*), nicht ohne weiteres außer acht gelassen werden.

#### d) Aborte und rasche Geburtenfolge

Unsere Untersuchung ergab keinen Anhalt für ein, verglichen mit einer zufälligen Stichprobe, häufigeres Auftreten von Aborten bei Müttern von Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien. Die gegenteiligen Feststellungen dürften zum größten Teil auf Fehlen einer geeigneten Kontrollgruppe zurückzuführen sein, deren hervorragende Bedeutung gerade in diesem Kapitel deutlich wird. Insgesamt wurden bei sorgfältiger Befragung in der Kontrollgruppe sogar häufiger Aborte angegeben, das gilt auch für artefizielle Aborte (vergleiche Tabelle 4). Betrachtet man nur die Aborte, die vor der Konzeption des Probanden eingetreten waren, da diese möglicherweise ungünstigere Nidationsbedingungen für nachfolgende Graviditäten hinterlassen, so ist ein geringes Überwiegen der Zahl bei den Müttern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern festzustellen. Bei Aborten, die der erneuten Konzeption sehr kurz vorhergingen (innerhalb von 6 Monaten vor dem errechneten Konzeptionstermin), war die Differenz sogar statistisch

Tabelle 4

Aborte in der mütterlichen Anamnese  
(in Klammern Fallzahlen)

	Mütter von Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien	Kontrollen
Gesamtzahl	119	75
Aborte gaben zu	29,4% (35)	34,7% (26)
Artifizielle Aborte gaben zu	5 % ( 6)	13,3% (10)
Aus medizinischen Indikationen durchgeführte Schwangerschaftsunterbrechungen gaben zu	( 1)	(1+1 Abrasio unter falscher Diagnose)



Tabelle 5  
Zahl der Kinder, deren Konzeption Aborte vorausgingen  
(in Klammern Fallzahlen)

	Kinder mit angeborenen Angiokardiopathien	Kontrollen	$\chi^2$ -Test
Gesamtzahl	122	167	
Anteil der Kinder, die nach 1 oder mehreren Aborten geboren wurden	19,7% (24)	14,9% (25)	
Anteil der Kinder, deren errechnete Konzeption innerhalb von 6 Monaten nach einem zugegebenen Abort erfolgte	6,5% (8)	1,2% (2)	P = 0,015

zu sichern, jedoch waren die absoluten Zahlen sehr klein (Tabelle 5). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß eine sehr rasche Geburtenfolge, das heißt also normale Entbindungen innerhalb des gleichen Zeitraums von 6 Monaten vor dem errechneten Konzeptionstermin des Probanden, die ebenfalls als Ursache von Nidationsstörungen in Anspruch genommen worden ist (*Rübsaamen*, 1957), sogar bei den Kontrollen wesentlich häufiger angetroffen wurde. Auch hier war eine statistische Sicherung möglich, die Differenzen dürften trotzdem zufällig und Folge der kleinen Zahl sein, ein Einwand, der vor einer stärkeren Bewertung der gegenseitigen Befunde bei Aborten im genannten Zeitraum warnen muß.

e) Abtreibungsversuche

Mißglückte Abtreibungsversuche wurden uns bei 2 Kindern mit angeborenen Herzfehlern angegeben. Von besonderem Interesse ist dabei der 2. Fall, da hier bei 2 Kindern der gleichen Frau nach gleichartigen Abtreibungsversuchen mit Chinin angeborene Herzfehler bestanden.

Im 1. Fall bestanden eine *Fallotsche* Tetralogie und Dextropositio cordis ohne weitere Mißbildungen. Etwa 14 bis 21 Tage nach Ausbleiben der 1. Regel hatte die Mutter innerhalb von 2 Tagen etwa 10 Tabletten Chinin genommen, wegen Auftretens von Schwindel und Sehstörungen den Versuch dann jedoch aufgegeben, ohne, entsprechend ihren Angaben, einen mechanischen Eingriff zu versuchen. Bei dem 2. Fall lag ein Ostium atrioventriculare commune vor, weitere Mißbildungen bestanden nicht. Hier war nach Ausbleiben der 1. Regel während 8 bis 10 Tagen täglich  $2 \times 0,3$  g Chinin genommen worden. Die Medikation wurde dann wegen Auftretens von Ohrensausen und Schwindel eingestellt. Es bestand danach bis zum 4. bis 5. Monat eine schwache hellrote Blutung. Das 14 Tage nach

dem errechneten Termin geborene Kind soll nur 1500 g gewogen haben. Beachtenswert ist hier vor allem, daß schon beim 1. Kind dieser Frau, das von einem anderen Mann stammte, in gleicher Weise und etwa zum entsprechenden Zeitpunkt ein Abortversuch unternommen wurde. Das Kind hatte nach Angabe der Mutter ebenfalls einen angeborenen Herzfehler. In einer anderen Universitätsklinik sei ihr gesagt worden, das Kind habe einen «eingeklemmten Herzmuskel». Eine Untersuchung bei uns war leider nicht möglich. Der von uns eingeholte schriftliche Bericht des behandelnden Arztes gab als Diagnose den «Verdacht auf ein Pulmonalvitium mit Schädigung des Vorhof-Myokards (EKG) mit gestörter Reizbildung und Reizleitung» an. Zwischen diesen beiden Graviditäten lag eine angeblich spontane Fehlgeburt (anderer Vater). Ein 3. Kind ist gesund (gleicher Vater wie 2. Kind), ein Abortversuch wurde hier verneint. Danach folgten noch 2, angeblich spontane Fehlgeburten.

In unserer Kontrollserie wurde uns einmal bei der Schwester einer Probandin ein Abtreibungsversuch mit Chinin und Progynon sowie schließlich durch «Eihautstich» zugegeben. Das trotzdem am Termin geborene Kind hatte eine Lippenspalte.

#### *f) Traumen, schwere Arbeit, Sport*

Eine sichere Bewertung der hier erhaltenen Angaben war nicht möglich. Stürze in der Frühschwangerschaft u. ä. wurden in der Probanden- und der Kontrollgruppe etwa gleich häufig angegeben. Auch Angaben über schwere Arbeit und aktiven Sport fanden sich in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

Wir haben an anderer Stelle außerhalb dieser Serie über diskordante eineiige Zwillinge berichtet, von denen einer einen komplizierten Herzfehler hatte. Als Ursache ließ sich ein gynäkologischer Eingriff in der Frühschwangerschaft (manuelle Sprengung einer Ovarialzyste in Narkose) mit nachfolgender längerer Schmierblutung wahrscheinlich machen (Fuhrmann, 1958). In unserer Kontrollserie wurde uns jetzt ein Fall bekannt, bei dem im 3. Monat eine bereits durchgebrochene Tubargravidität entfernt wurde, die Tube wurde plastisch repariert und die 2. verwachsene Tube entfernt. Eine gleichzeitig bestehende intrauterine Gravidität konnte trotz längerer nachfolgender Schmierblutung unter Verabreichung von Hormonen erhalten werden und endete mit der Geburt des gesunden Kindes.

#### *g) Infektionskrankheiten*

Unsere Serie enthielt keinen Fall von *Röteln* in der Gravidität, in der Kontrollserie bestand einmal Rötelnkontakt im 2. Trimenon ohne Erkrankung der Gravida. Von den Müttern von Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien wurde in 3 Fällen eine «*Grippe*» im 1. Trimenon angegeben, bei den Kontrollen fand sich keine derartige Erkrankung.

Während bei den Viruskrankheiten meist ein unmittelbarer Befall der foetalen Zellen durch die Erreger mit Einzelzellnekrose angenommen wird, ist bei *bakteriellen Erkrankungen* ein Schädigung des Keimes durch Störung des mütterlichen Stoffwechsels, Fieber, Störungen der Austauschvorgänge



an der Plazenta sowie eventuell Toxinwirkung denkbar. In unserer Patientenserie wurden 6mal akute Erkrankungen im 1. Trimenon angegeben (Ruhr, Typhus, Pyelitis und Appendicitis, Angina «fieberhafte Erkältung», Pyelonephritis). In der Kontrollgruppe fanden sich keine entsprechenden Erkrankungen. Für die spätere Schwangerschaft waren die Zahlen in beiden Gruppen gleich.

Stark umstritten ist immer noch die Frage, ob die *Toxoplasmose* zu echten Hemmungsmißbildungen führen kann, oder ob es sich hier vielmehr stets um eine Foetopathie handelt. Bezüglich der angeborenen Angiokardiopathien liegen in der Literatur sehr widersprechende Ergebnisse vor. Meist fehlt die wünschenswerte Sicherung der Diagnose durch Erregernachweis einerseits oder pathologisch-anatomische Befunde andererseits. In einem besonders interessanten Fall (*Tiburtius, Goerttler*) war zwar das gleichzeitige Bestehen einer Toxoplasmose und eines angeborenen Herzfehlers (atypische *Fallotsche Trilogie*) pathologisch-anatomisch gesichert, gleichzeitig konnte aber die Entstehung des Herzfehlers auf Grund des Sektionsbefundes in die frühere oder sogar spätere Foetalzeit placiert werden. Für die Möglichkeit der Infektion des Foeten mit *Toxoplasma Gondii* schon in der Frühgravidität sei auf die interessanten tierexperimentellen Arbeiten von *H. Werner* hingewiesen. Analysen auslesefreier Serien von Kindern mit angeborenen Herzfehlern bezüglich connataler Toxoplasmose oder umgekehrt fehlen bisher. Wir versuchten hier Hinweise zu erhalten, indem wir bei den Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien und deren Müttern sowie bei 50 Kontrollkindern und Müttern Serofarbstests nach Sabin-Feldman und Komplementbindungsreaktionen vornehmen liessen.<sup>1)</sup> Die Grundidee war dabei, daß, wenn die Toxoplasmose in nennenswertem Umfang als Ursache von angeborenen Herzfehlern in Betracht käme, solche Kinder und deren Mütter einen höheren «Durchseuchungsgrad» mit Toxoplasmose zeigen sollten als eine vergleichbare Stichprobe der Gesamtbevölkerung. (Eine unabhängig an der Berliner Bevölkerung vorgenommene Untersuchung des SFT und der KBR größeren Umfangs, die wir zunächst zum Vergleich heranziehen zu können hofften, war leider nicht rechtzeitig abgeschlossen und in der Auswertung der Befunde nicht voll vergleichbar, so daß wir leider auf die beschränkte Zahl selbst erhobener Kontrollen angewiesen blieben.)

Die Komplementbindungsreaktion (KRB) zeigte bei den Müttern von Probanden und Kontrollen anteilmäßig gleich viele positive Ausfälle in beiden Gruppen und ergab auch in der Titerhöhe keinen Unterschied. Die

<sup>1)</sup> Parasitologisches Laboratorium Dr. Otten, Hamburg

Tabelle 6

Verteilung des Serofarbttests bei Müttern und Kindern (Probanden und Kontrollen)

	Kinder mit angeborenen Angiokardiopathien			Kontrollen			$\chi^2$ -Test
	verwertbare Gesamtzahl	positive Tests	%	verwertbare Gesamtzahl	positive Tests	%	
Mütter	111			44			
SFT 1:64 oder höher		48	43,2		11	25	P = 0,035
SFT 1:256 oder höher		17	15,3		2	4,5	
Kinder	103			32			
SFT 1:64 oder höher		30	29,12		4	12,5	P = 0,05
SFT 1:256 oder höher		19	18,44		3	9,37	
Mutter und Kind wenigstens SFT 1:64	98	14	14,28	29	1	3,5	

Ergebnisse der Serofarbttests (SFT) sind in der Tabelle 6 zusammengestellt. Wir registrierten bei den Müttern von Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien anteilsmäßig häufiger positive SFT. Dieser Unterschied bestand nicht beim Titer 1:16, der von vielen Autoren noch als unspezifisch betrachtet wird, er war jedoch deutlich, beim Titer 1:64 und höher. Die Differenz war statistisch zu sichern ( $P = 0,035$ ). Auch bei Auswertung nur der Titer 1:256 und höher blieb der Unterschied deutlich, allerdings waren dann die Zahlen zur statistischen Bearbeitung zu klein. Sollte sich dieses Ergebnis in weiteren Erhebungen bestätigen, so muß man annehmen, daß ein größerer Teil der Mütter von Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien früher einmal eine Toxoplasmose durchgemacht hat, als der allgemeinen Erwartung entspreche. Wollte man daraus einen kausalen Zusammenhang ableiten, so müßte man postulieren, daß dementsprechend auch häufiger in der Gravidität, also einige Jahre vor dieser Untersuchung, eine Toxoplasmoseerkrankung bestanden hätte. Dieser Annahme entspreche, daß es sich meist um Titer handelte, die zwar spezifisch, aber nicht besonders hoch, im Sinne einer frischen Erkrankung waren, und daß die KBR, die stärker an eine frische oder kürzlich durchgemachte Erkrankung gebunden ist, keine Differenz zwischen den Gruppen zeigte. Die an sich schon geringeren Differenzen der Ausfälle von SFT und KBR bei den Kin-



dern in beiden Untersuchungsreihen fanden entsprechend der bekannten Altersabhängigkeit der Durchseuchung zwanglos eine Erklärung im Altersunterschied beider Gruppen. Bei den Müttern bestanden dagegen hinsichtlich Alter, Herkunft und sozialem Milieu keine nennenswerten Unterschiede.

Eine Bestätigung dieser Befunde würde zwar einen Hinweis auf mögliche Zusammenhänge zwischen einer Toxoplasmoseerkrankung der Mutter und einem angeborenen Herzfehler des Kindes zumindest in einigen Fällen geben, aber zunächst nur in dem Sinne, daß eine Toxoplasmose der Mutter die Entstehung einer Herzmißbildung begünstigen könnte, nicht aber, daß diese eine entsprechende Mißbildung unmittelbar durch eine Infektion des Keimes in der Embryonalzeit verursachte. Eine intrauterine Infektion der Frucht mit Toxoplasmen in der Embryonalperiode ist unseres Wissens bisher nicht bewiesen und eher unwahrscheinlich. Die bisherigen Mitteilungen über gleichzeitiges Vorkommen einer connatalen Toxoplasmose und eines angeborenen Herzfehlers stellen eine Interessantheitsauslese dar und erwecken eher den Eindruck, daß es sich um ein seltenes Vorkommnis handelt.

#### *h) Andere exogene Einflüsse*

Über eventuelle teratogene Wirkung von *Medikamenten* und *Hormonen* in der Gravidität gestatten unsere Erhebungen, abgesehen von den erwähnten Abtreibungsversuchen mit Chinin, keine Aussage. Das gleiche gilt für Einflüsse *ionisierender Strahlen*. Ausgeprägte *Mangelernährung* in der Gravidität in den Nachkriegsjahren wurde in beiden Gruppen etwa gleich häufig angegeben. Da derartige Angaben jedoch retrospektiv genau so wenig zu objektivieren sind wie Angaben über *Schwangerschaftserbrechen*, haben wir auf eine nähere Auswertung verzichtet. Die Einbeziehung der Frage nach *psychischen Traumen* schien zunächst aussichtsreich und wichtig, zumal ein erheblicher Teil der Graviditäten in die Wirren der letzten Kriegsjahre und der Nachkriegszeit in Mittel- und Ostdeutschland fiel. Es zeigte sich jedoch sehr bald, daß eine einigermaßen exakte Wertung der geschilderten Situationen retrospektiv kaum möglich war. Wir verzichteten deshalb auch hier auf eine Auswertung und möchten gleichzeitig starke Zweifel am Wert von anderer Seite getroffener Feststellungen äußern. Gerade in dieser Fragestellung wird ja die Erinnerung durch die Auswirkung des alten Volksglaubens an den Schreck als Mißbildungsursache besonders leicht verfälscht. Erhebungen über *Menarche* und *Menstruationsanamnese* ergaben wenig Verwertbares. Die Angabe einer *Schilddrüsenstörung*, auch wenn diese

ärztlich diagnostiziert war, stellte sich erwartungsgemäß in beiden Gruppen als sehr häufig und außerordentlich verschwommen heraus. Fälle von *Diabetes mellitus* in der Familie fanden sich in beiden Gruppen etwa gleich häufig, jedoch litt keine der erfaßten Mütter selbst an dieser Stoffwechselanomalie.

Betrachtet man alle Angaben über exogene Störungen in der Schwangerschaft gemeinsam, so ergab sich das folgende Bild (Abb. 1):

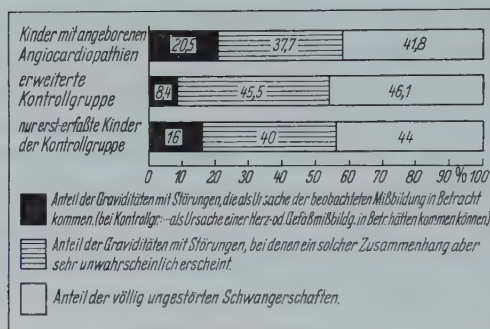


Abb. 1. Exogene Störungen in der Schwangerschaft

Wir unterschieden bei den Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien (Gesamtzahl 122) 3 Gruppen: 1. (in der Darstellung schwarz) Fälle, bei denen Störungen in der Gravidität als Ursache angegeben wurden, die nach unserem Wissen als Ursache der beobachteten Mißbildung in Betracht kommen. 2. (schraffiert) solche mit angegebenen Störungen in der Gravidität, bei denen ein ursächlicher Zusammenhang mit den bestehenden Fehlern sehr unwahrscheinlich oder sogar unmöglich erschien, und 3. solche mit der Angabe einer völlig ungestörten Gravidität (weißes Feld). Die 2. und 3. Zeile der Abbildung geben die Anwendung des gleichen Verfahrens auf die Kontrollgruppe wieder. Hier wurden die exogenen Störungen danach klassifiziert, wie man sie beurteilt hätte, wenn eine angeborene Angiokardiopathie vorgelegen hätte.

Berücksichtigt man alle in der erweiterten Kontrollgruppe erfaßten Graviditäten (insgesamt 167, 2. Zeile der Abbildung), so besteht ein statistisch gesicherter Unterschied gegenüber der Patientengruppe ( $P = 0,003$ ). Dieser Unterschied verschwindet aber weitgehend, wenn man nur jeweils die Graviditäten berücksichtigt, von denen aus die einzelnen Geschwisterschaften in der Kontrollgruppe erfaßt wurden (insgesamt 75, 3. Zeile der Abbildung). Dieses Ergebnis ist wohl so zu deuten, daß bei Einbeziehung weiterer Geschwister der Gedächtnisfehler durch nachlassende Aufmerksamkeit bei der Befragung usw. größer wird. Vor allem aber wird deutlich, daß bei gründlicher Befragung der Mütter der Kontrollserie im ganzen



gesehen fast ebenso viele exogene Störungen in der Gravidität angegeben werden wie bei den Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien. Damit wird unter anderem die Bedeutung einer guten Kontrollserie für derartige Untersuchungen erneut unterstrichen und vor Überbewertung aller Einzelbefunde nachdrücklich gewarnt.

### *Endogene Faktoren*

#### *a) Verwandtenehen*

Überzufällig häufiges Vorkommen von Blutsverwandtschaft bei den Eltern von Kindern mit Angiokardiopathien wurde mehrfach in der Literatur festgestellt (*Polani und Campbell, Lamy u. Mitarb.*). Dieser Befund wurde auch in unserer Serie bestätigt. Zwei von 119 Eltern waren Vettern 1. Grades (1,68%). In der Kontrollgruppe waren von 75 Elternpaaren lediglich einmal die Partner Vettern 1. Grades «once removed», das heißt die Ehefrau war die Tochter der Cousine 1. Grades des Mannes. Auch abgesehen von unserer Kontrollgruppe liegt die Häufigkeit von Vetternehen bei den Eltern der mißbildeten Kinder jenseits der für die deutsche Durchschnittsbevölkerung zu erwartenden Werte (0,1–0,3% nach *v. Vershuer*), wenn auch die Differenz nicht den zweifachen mittleren Fehler überschreitet.

Weitere Mißbildungen bestanden weder bei unseren Probanden aus Verwandtenehen, noch bei deren Geschwistern.

#### *b) Angeborene Angiokardiopathien bei Geschwistern*

Unsere Serie enthielt zweimal sichere Angiokardiopathien bei Geschwistern. In einem Fall bestand bei beiden Geschwistern ein Ventrikelseptumdefekt, bei einem mit einer zusätzlichen Pulmonalstenose. Der Stammbaum der 2. Familie ist in Abbildung 2 wiedergegeben. Hier bestand eine *Fallotsche* Tetralogie mit Vena cava cranialis sinistra bei einem und eine Pulmonalstenose bei offenem Foramen ovale beim 2. Kind. Gleichzeitig litt auch der Vater an einem angeborenen Fehler. In einem 3. Fall war beim Bruder einer Probandin mit Ventrikelseptumdefekt das Vorliegen einer gleichartigen Mißbildung aus den klinischen Befunden, Röntgen, EKG und Phonokardiogramm wahrscheinlich, jedoch konnten wir keine Katheteruntersuchung durchführen. Dreimal fanden sich wahrscheinliche angeborene Angiokardiopathien bei Halbgeschwistern. In der Kontrollserie bestanden keine Angiokardiopathien bei Geschwistern oder Halbgeschwistern.

Die Berechnung der Merkmalswahrscheinlichkeit in den Geschwisterschaften auf Grund der Daten über erkrankte Vollgeschwister mit Hilfe der

gewogenen Maximum-likelihood-scores nach *Finney* unter Anwendung der Formeln für  $K = 0$  nach *Kaelin* (Seite 348) ergab eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten angeborener Angiokardiopathien in den Geschwisterschaften von  $2,75 \pm 1,52\%$ . Dieser Wert liegt weit über der Merkmalshäufigkeit in der Gesamtbevölkerung und etwa 2mal höher, als in einer zufälligen Stichprobe im Schulalter zu erwarten wäre, er entspricht jedoch bei weitem nicht den Erwartungswerten bei Annahme eines einfachen rezessiven Erbgangs mit voller Penetranz.

*c) Angeborene Angiokardiopathien bei Eltern und Verwandten von Probanden*

In der schon erwähnten Familie mit 2 erkrankten Geschwistern (Abb. 2) hatte der *Vater* eine durch Sektion gesicherte angeborene Aortenklappenstenose bei Zweiklappigkeit der Aorta und der Tricuspidalis sowie Verengung der Ausflußbahn des rechten Ventrikels durch Vorwölbung der Kammerscheidewand (Syndrom von *Bernheim*) (Sektion: Pathologisch-Anatomisches Institut der Freien Universität Berlin. Direktor: vorm. Prof. Dr. *Doerr*).

Die *Mutter* eines anderen Probanden mit *Fallotscher* Tetralogie hatte mit großer Wahrscheinlichkeit einen Scheidewanddefekt, jedoch lag keine Katheteruntersuchung vor. Die Mutter dieser Frau soll nach den anamnestischen Angaben gleichfalls an einem angeborenen Herzfehler gelitten haben.

In der Kontrollserie ergab sich kein Anhalt für Herz- oder Gefäßmißbildungen der Eltern.

Die Häufigkeit von angeborenen Angiokardiopathien bei Vettern 1. Grades hielt sich ebenso, wie die entsprechenden Zahlen bei anderen Verwandten, soweit diese noch beurteilbar waren, im Bereich der Vertrauensgrenzen einer zufälligen Verteilung. Auch extrakardiale Mißbildungen wurden nicht überzufällig häufig gefunden beziehungsweise angegeben.

*d) Einzelbeobachtungen über mehrfaches Auftreten von angeborenen Angiokardiopathien in einer Familie*

Unsere Beobachtungen von einzelnen Familien mit mehrfachem Auftreten von angeborenen Mißbildungen des Herzens oder der großen Gefäße können hier nicht im einzelnen referiert werden. Auch den Abdruck der Stammbäume gestattet der zur Verfügung stehende Raum nicht. Lediglich der schon mehrfach genannte, besonders interessante Stammbaum soll abgedruckt werden (Abb. 2). Besondere Beachtung verdient hier auch die



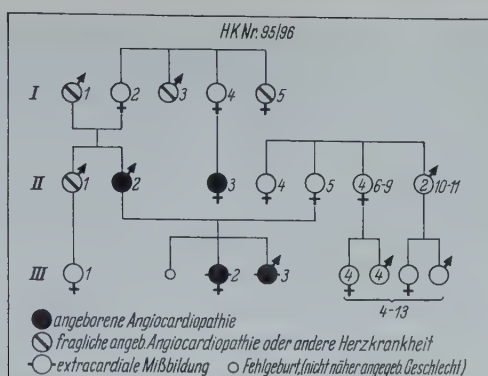


Abb. 2. Familie mit mehreren gesicherten angeborenen Angiokardiopathien

- I, 1: Im Krieg gefallen, soll herzkrank gewesen sein. (Auskunft von II, 5)  
 I, 2, 4: Gesund (Auskunft von II, 5)  
 I, 3, 5: Herzkrank (Auskunft von II, 5)  
 II, 1: Angeblich herzkrank, Untersuchung abgelehnt. (Nach II, 5)  
 II, 2: Sektion: Angeborene Zweiklappigkeit von Tricuspidalis und angedeutete, nicht ganz durchgeführte Zweiklappigkeit des Aortenostium. Aortenostiumstenose, Hypertrophie des linken Ventrikels, rechtskonvexe Vorwölbung der Kammerscheidewand mit Verengung der Ausflußbahn des rechten Ventrikels (Syndrom von Bernheim). Septische Endocarditis der Aorta.  
 II, 3: Blausucht, kann nur wenige Schritte laufen. Zur Untersuchung nicht erreichbar. (Auskunft von II, 5)  
 II, 4: Gestorben als Kind an Zahnkrämpfen. (Auskunft von II, 5)  
 II, 5-11: Herzgesund (Auskunft von II, 5)  
 III, 1, 4-13: Herzgesund (Auskunft von II, 5)  
 III, 2: Pulmonalstenose und offenes Foramen ovale, Syndaktylie der 2. und 3. Zehe beiderseits (Herzkatheter, Operation).  
 III, 3: Fallotsche Tetralogie und Vena cava cranialis sinistra, Syndaktylie der 2. und 3. Zehe beiderseits. (Herzkatheter, Operation)

*Mütterliche Anamnese* (II, 5):

Dysplastische Asthenikerin, 1941 Fehlgeburt nach Sturz vom Rad im 3./4. Schwangerschaftsmonat. 1941 Operation einer Ovarialcyste, Adnexitis, Tubendurchblasungen.

Gravidität mit III, 2 (1943): Wiederholte Blutungen in den ersten 5 Monaten. Deshalb zeitweilig Verdacht auf Tubargravidität. Erhielt «Hormonspritzen» jeden 2. oder 3. Tag, lag dann im Krankenhaus, danach Sistieren der Blutung. Sehr starkes Schwangerschaftserbrechen. Gravidität mit III, 3: Keine Besonderheiten.

## Toxoplasmosetests (1958):

II, 5:	SF: ∅,	KBR: ∅
III, 2:	1:512	+++
III, 3:	∅	∅

mütterliche Anamnese, beziehungsweise die Schwangerschaftsanamnese. Bei den meisten in der Literatur zu findenden Mitteilungen von familiär gehäuftem Auftreten angeborener Angiokardiopathien fehlen Angaben über den Verlauf der jeweiligen Graviditäten völlig oder sind so lückenhaft, daß sie praktisch unbrauchbar sind. Die Betrachtung unseres eigenen Materials von 12 entsprechenden Familien zeigte, daß recht häufig auch bei Patienten, bei denen auf Grund der familiären Häufung von Herzmißbildungen eine genetische Komponente besonders nahezuliegen schien, ursächlich in Betracht kommende exogene Störungen der Schwangerschaft aufzufinden waren. Bei Geschwistererkrankungen wäre unter Umständen noch ein in beiden Graviditäten wirkender peristatischer Faktor denkbar. Auch hier wäre es erstaunlich, wenn beide Male rein exogen verursacht, gerade Herzmißbildungen eventuell sogar noch gleicher oder ähnlicher Art resultierten. Wir sahen ein Zusammentreffen mit möglichen exogenen Faktoren, aber auch zum Beispiel bei Erkrankung von Vettern 1. Grades oder Personen aus verschiedenen Generationen.

Alle Einzelbeobachtungen und Zusammenstellungen solcher Mitteilungen stellen eine Interessantheitsauslese aus einem Gesamtmaterial unbekannter Größe dar. Eine einfache statistische Behandlung ist deshalb nicht zulässig. Meist sind zudem die gesunden Mitglieder der Familie nicht vollständig aufgeführt. Es ist jedoch trotzdem möglich, einige besondere Fragen anhand einer solchen Zusammenstellung zu prüfen. Hierzu gehört vor allem die Verteilung von gesunden und kranken Kindern in solchen Familien, in denen ein Elternteil und wenigstens ein Kind betroffen sind, sofern die Familien vollständig mitgeteilt sind, sowie die Frage, wie häufig bei Erkrankung mehrerer Personen einer Familie oder Sippe gleiche, ähnliche oder aber unähnliche, das heißt wesensverschiedene Angiokardiopathien vorlagen. Als gleiche Fehler kann man ohne weiteres solche bezeichnen, die gleichen klinischen Syndromen oder Untergruppen angehören und allenfalls graduelle Unterschiede in der Ausprägung zeigten. Als ähnlich haben wir solche bezeichnet, die nach unseren Kenntnissen der Pathogenese unmittelbar in Beziehung zu bringen sind (vergleiche hierzu *Doerr; Goerttler; Shaner; Barthel* sowie *Gasul u. Mitarb.*). Der vorhandene Raum gestattet hier nicht die Wiedergabe der Tabellen im einzelnen, es muß daher auf die Veröffentlichung an anderer Stelle verwiesen werden (*Fuhrmann, 1961*). Bei Prüfung der ersten Fragestellung und Berücksichtigung des Auslesetyps ergab sich, daß in den vollständig mitgeteilten Familien mit einem erkrankten Elternteil und wenigstens einem betroffenen Kind, das dann für einfach dominanten wie für einfach rezessiven Erbgang geforderte 1:1-Verhältnis



zwischen kranken und gesunden Kindern nicht erreicht wurde, sondern daß die Zahl der Kranken wesentlich geringer war, als das der Annahme eines einfachen Mendelschen Erbgangs in diesen Familien entsprochen hätte.

Eine Zusammenstellung aller uns erreichbaren Veröffentlichungen von familiär gehäuften Auftreten angeborener Angiokardiopathien ergab zunächst ein starkes Überwiegen von publizierten Geschwistererkrankungen über alle anderen Verwandtschaftsgrade, was durch eine einfache Überlegung auf die Wirksamkeit verschiedener Auslesemechanismen zurückgeführt werden konnte. Insbesondere bei Betroffensein von Eltern und Kindern sind selbstverständlich bei den Eltern fast nur Fehler mit allgemein guter Lebenserwartung anzutreffen, die eben Heirat und Fortpflanzung nicht verhinderten. Es fanden sich sonst in der erwähnten Aufstellung praktisch alle wichtigen angeborenen Angiokardiopathien vertreten. In allen nach dem Verwandtschaftsverhältnis aufgeschlüsselten Gruppen fand sich ein eindeutiges und starkes Überwiegen von gleichen Mißbildungen innerhalb der jeweiligen Familien gegenüber ähnlichen Fehlern und beider gegen-

Tabelle 7

Zusammenstellung von veröffentlichten Fällen von familiär-gehäuften Auftreten von angeborenen Angiokardiopathien geordnet nach dem Verwandtschaftsverhältnis der Erkrankten

Angeborene Angiokardiopathien bei:	Gleiche Fehler	Ähnliche Fehler	Nicht ähnliche Fehler	Beim 2. Erkrankten gesicherte, aber nicht näher diagnostizierte angeborene Angiokardiopathie	Gesamt
Zahl der Familien					
Zwei Geschwistern	55	16	3	12	86
mehr als zwei Geschwistern	6	3	—	1	10
Vettern ersten Grades	7	6	—	6	19
Vettern zweiten Grades	2	—	—	—	2
Halbgeschwistern	1	1	—	1	3
Eltern und Kindern	15	7	1	—	23
2 Generationen, aber nicht					
Eltern und Kindern	1	4	—	11	16
3 Generationen	2	—	—	—	2
mehreren Mitgliedern einer Familie ohne genaue Angabe des Verwandtschaftsverhältnisses	15	1	3	2	21
Zusammen	104	38	7	33	182

über nicht ähnlichen Fehlern, die dagegen völlig zurücktreten. Die Tabelle 7 gibt summarisch die Zahlen wieder, für eine nähere Aufschlüsselung sei auf die obengenannte Veröffentlichung verwiesen. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es wurden nur Fälle mit gesicherten Diagnosen berücksichtigt.

### *Diskussion*

Übereinstimmend mit anderen Autoren konnten wir bei einem Teil (etwa 20%) der untersuchten Kinder mit angeborenen Angiokardiopathien bei sorgfältiger Befragung der Mütter über den Verlauf der Gravidität als Ursachen der Fehlbildungen in Betracht kommende exogene Störungen finden. Ein Vergleich mit einer genau so sorgfältig befragten Kontrollgruppe von Müttern gesunder Kinder, der von anderen Autoren meist nicht durchgeführt wurde, ergab jedoch, daß auch in Graviditäten, die zur Geburt gesunder Kinder führten, entsprechende Störungen häufig waren, ja daß insgesamt betrachtet, die Differenz sich nicht statistisch sichern ließ. Deutlichere Differenzen ergaben sich eigentlich nur bei der Häufigkeit von Blutungen in der Frühschwangerschaft und der Häufigkeit von Aborten, die der erneuten Konzeption kürzere Zeit vorausgingen. Auf jeden Fall, und da stimmen wir grundsätzlich mit den meisten Autoren überein, kann nur ein recht kleiner Teil der angeborenen Angiokardiopathien durch die Annahme exogener Störungen als alleiniger Ursachen erklärt werden. Andererseits finden sich in der Literatur nur wenige Hinweise auf einen klaren Erbgang, auf den eine einfache Mendelhypothese anwendbar wäre. Schätzungen, die bei etwa 10% der angeborenen Angiokardiopathien Erbbedingtheit, meist im Sinne einfacher rezessiver Vererbung, annehmen, erscheinen bei sorgfältigerer Überlegung oberflächlich und nicht haltbar.

Sehr wenig Berücksichtigung fand in der bisherigen Diskussion über die Ursachen der angeborenen Angiokardiopathien der Gedanke eines möglichen Zusammenwirkens von genetischen und peristatischen Faktoren, für das auch unsere Untersuchung nach unserer Meinung starke Argumente liefert. Seit den grundlegenden Arbeiten *Landauers* (1947, 1953) über den Einfluß der genetischen Konstitution auf den teratogenen Effekt exogener Noxen sind in der Literatur zahlreiche weitere Erfahrungen mitgeteilt worden, die das Zusammenwirken von erblichen und exogenen Faktoren bei der Mißbildungsentstehung durch tierexperimentelle Beobachtungen belegen (*Anderson; Fraser und Feinstat; Kalter; Kalter und Warkany; Ingalls; Trasler; Waddington; Lerner; Nachtsheim*). Der Annahme von *Landauer*, daß diesen Beobachtungen «Kryptogene» zugrunde liegen, die



allein zu schwach sind, sich auszuprägen, und die erst durch die zusätzliche Noxe zur Manifestation gelangen, oder daß «supressor» oder «modifyer» Gene eine Rolle spielen, steht die Hypothese *Lerners* gegenüber, daß es sich bei den Mißbildungen vielfach um sogenannte «Phenodeviants» handelt, die bei multifaktoriellem Erbgang und genetischer Homöostase durch zunehmende Homozygotie in ihrem Gleichgewicht soweit labil geworden sind, daß sie eventuell durch sonst unwirksam bleibende geringe Schädlichkeiten bereits aus ihrer normalen Entwicklungsbahn geworfen werden können. Für die Gültigkeit dieser Hypothese für menschliche Mißbildungen brachte *Neel* einige Argumente als Ergebnis einer großangelegten Studie über Mißbildungen japanischer Kinder. *Crow* dagegen hielt die Bedeutung dieser «segregational load» beim Menschen auf Grund von Erhebungen an Kindern aus Vetternehen für gering. Daß prinzipiell ein Selektionsvorteil von Heterozygoten als Grundlage eines balancierten Polymorphismus beim Menschen eine Rolle spielen kann, ist von einigen gut untersuchten Beispielen sicher bekannt.

Untersuchen wir unsere Ergebnisse bei den angeborenen Angiokardiopathien im Hinblick auf die aufgeführten Theorien, so ist das übereinstimmend mit *Polani und Campbell* sowie *Lamy u. Mitarb.* gefundene häufigere Auftreten von Verwandtenehen, besonders Ehen zwischen Vettern 1. Grades bei den Eltern der Probanden hervorzuheben. Dieser Befund steht auch im Einklang mit den Ergebnissen von *Schull und Neel*.

Angeborene Angiokardiopathien fanden sich bei Geschwistern von Probanden deutlich vermehrt. Zusätzliche extrakardiale Mißbildungen waren bei den Probanden auch dann vermehrt, wenn bekannte Syndrome ausgeschlossen wurden. Bemerkenswert war weiterhin das nicht seltene Zusammentreffen von Hinweisen auf erbliche Grundlagen einer Mißbildung und exogene Noxen in der Frühschwangerschaft. Bei 5 von 122 Probanden mit angeborenen Angiokardiopathien fand sich diese Kombination und bei 2 weiteren waren unsichere Hinweise in dieser Richtung festzustellen. In der Kontrollgruppe sahen wir ein entsprechendes Zusammentreffen nur zweimal.

Der weiter vorn beschriebene Fall einer Frau, die zweimal nach erfolglosen Abtreibungsversuchen Kinder mit angeborenen Herzfehlern gebar, ist auch nur schwer verständlich, wenn man nicht zusätzlich erbliche Gegebenheiten annehmen will. Wie viele Abtreibungsversuche gleicher Art führen nicht zu Mißbildungen oder zu Mißbildungen ganz verschiedener Natur. Wie schwer ist auch selbst im gezielten Experiment die wiederholte Erzeugung von gleichartigen Mißbildungen.

Die Annahme einfacher Erbmechanismen wird den beobachteten Tatsachen ebensowenig gerecht, wie die These ausschliesslich exogener Bedingtheit angeborener Angiokardiopathien. Eine volle Erklärung gibt dagegen die Annahme eines multifaktoriellen genetischen Systems. Durch Störungen des Gengleichgewichts, unter anderem zum Beispiel erhöhte Homozygotie, kann es zu einer Labilisierung dieses Systems kommen und exogene Noxen, die sonst durch die Selbstregulation des Systems wirkungslos bleiben, können dann zu manifesten Entwicklungsstörungen führen. Sehr intensive, zeitgerecht einwirkende Störungen werden dabei die Toleranzgrenze auch sehr stabiler Systeme überschreiten können, der erbliche Einfluß wird unbedeutend. Im anderen Extremfall kann das Auftreten einer Angiokardiopathie aus der Genkonstellation an sich hervorgehen, ohne daß zusätzliche Noxen erforderlich wären und in einzelnen Fällen können vielleicht sogar einzelne starke Gene zu einem einfachen Mendelschen Erbgang führen.

Während das Vorliegen einer multifaktoriellen Vererbung außer Zweifel scheint, ist das Bestehen einer genetischen Homöostase beziehungsweise, eines balancierten Polymorphismus jedoch nicht bewiesen und die mitgeteilten Tatsachen können auch durch die Annahme eines polygenen Systems mit Beteiligung vorwiegend rezessiver Mutanten erklärt werden.

Bemerkenswert ist auch, wie oft Herzmißbildungen bei Chromosomenaberrationen auftreten und daß solche Mißbildungen durch Aberrationen ganz verschiedener Chromosomen hervorgerufen werden können. Man kann diese Befunde durchaus als eine Bestätigung dafür auffassen, daß die Herzentwicklung durch ein multifaktorielles System gesteuert wird und daß Störungen des genetischen Gleichgewichts an verschiedenen Stellen zu einer Fehlsteuerung dieser Entwicklung führen können.

### *Zusammenfassung*

Ausgehend von eigenen Untersuchungen an nicht ausgelesenen 122 Patienten der kardiologischen Abteilung der Kinderklinik der Freien Universität Berlin und deren Verwandten wird versucht, ein Urteil über die relative Bedeutung äußerer Einflüsse und genetischer Grundlagen für die Entstehung der angeborenen Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße beim Menschen zu gewinnen. 1455 Verwandte der Patienten konnten erfaßt werden. Von diesen konnten 582 selbst untersucht oder nach ärztlichen Befundberichten sicher beurteilt werden. 210 waren schon verstorben, der Rest nicht zur Untersuchung erreichbar. Eine in gleicher Weise



bearbeitete Kontrollserie von 75 Kindern (einschliesslich der Geschwister 168 Graviditäten) wurde zum Vergleich herangezogen. Diese Kontrollserie war vor allem bei der Beurteilung von exogenen Störungen in der Schwangerschaft von größtem Wert.

Exogene Störungen, die als Mißbildungsursachen in Betracht kamen, fanden sich bei Probanden nur wenig häufiger als bei gesunden Kontrollen. Die Differenzen betrafen vor allem Blutungen in der Frühschwangerschaft und Aborte, die weniger als 6 Monate vor dem errechneten Konzeptionstermin der Probanden stattfanden. Insgesamt waren Aborte bei den Müttern der Probanden nicht vermehrt. Dies gilt auch für artefizielle Aborte. Nicht vermehrt waren weiterhin unter anderem sonstige Traumen, empfängnisverhütende Maßnahmen und Unehelichkeit. Röteln in der Frühschwangerschaft waren in unserer Serie nicht aufgetreten, unspezifische fieberhafte Krankheiten waren etwas häufiger bei den Müttern von Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien. Serofarbttests für Toxoplasmose mit Titern von 1:64 und höher fanden sich häufiger bei den Müttern der Patientengruppe. Eine unmittelbare ursächliche Bedeutung der Toxoplasmose für die Entstehung von Herz- und Gefäßmißbildungen erscheint trotzdem unwahrscheinlich. Andere Erklärungsmöglichkeiten werden diskutiert.

Die Untersuchung brachte auf der anderen Seite deutliche Hinweise auf erbliche Einflüsse. Verwandtenehen wurden bei den Eltern der Probanden deutlich vermehrt gefunden (bei 1,68% Ehen zwischen Vettern 1. Grades). Angeborene Angiokardiopathien traten bei den Geschwistern von Probanden wesentlich häufiger auf, als der Erwartung entspräche ( $2,75 \pm 1,52\%$ ). Zwei der Eltern der Probandenserie hatten sichere angeborene Angiokardiopathien. Die eigenen Beobachtungen und die der Literatur zeigen ein starkes Vorherrschen gleicher und ähnlicher Fehler bei familiär gehäuften Auftreten von angeborenen Angiokardiopathien. Auffallend häufig fanden sich auch Zeichen für erbliche Grundlagen neben exogenen Noxen in der Gravidität bei dem gleichen mißbildeten Kind.

Alle Befunde sind am besten mit der Annahme eines multifaktoriellen genetischen Systems in Einklang zu bringen. Es ist dabei an das Vorliegen einer genetischen Homöostase im Sinne *Lerners* oder an ein polygenes System mit vorwiegend rezessiven Mutanten zu denken.

### *Summary*

In order to achieve some clarification of the relative importance of exogenous influences and hereditary factors for the occurrence of congenital malformations of the heart and the great vessels a study was undertaken

based on an unselected series of 122 young patients with such malformations, which were diagnosed at the cardiologic department of the Pediatric Clinic of the Free University of Berlin. 1455 close relatives of these patients could be registered, 582 relatives could be examined at the clinic or at their homes mostly by ourselves, in a few cases we relied on the records of hospitals or home-physicians. 210 died before this study was started and the remaining persons could not be reached for clinical examination. A control series based on 75 children without malformations was studied in the same manner. When the sibs of these children were included, this series contained 168 pregnancies. The control series was particularly valuable when judging the relative frequency of exogenous disturbances during pregnancy.

Exogenous disturbances during pregnancy, which could be considered as possible cause of the respective malformation, were found only slightly more common in the group of the malformed children than in the healthy control group. Differences concerned mainly bleeding in early pregnancy and frequency of abortion preceding the estimated date of conception of the probandus less than 6 months. Altogether, abortions occurred with equal frequency in the history of mothers of malformed children and of healthy controls. This also held for admitted artificial abortions. Of equal frequency in both groups were, furthermore, other traumatic insults, attempted contraception and illegitimacy. Rubella in pregnancy were not noted in either group. Unspecific febrile disease in early pregnancy was reported somewhat more frequently by mothers of children with CHD. Dyetests for toxoplasmosis with titers 1:64 or higher were found more frequently in mothers of malformed children. A direct causative relationship of toxoplasmosis and malformations of the heart and the great vessels is still not thought to be very likely, other possible explanations for the above findings are discussed.

Our study, on the other hand, brought some proof for the importance of hereditary influences. Consanguinity was increased among the parents of children with CHD. (In 1,68% the parents were first cousins). Malformations of the heart or the great vessels were found much more often in sibs, than was to be expected by chance ( $2,75 \pm 1,52\%$ ). 2 of the parents of probandus suffered from CHD. Our own observations and the statements collected from the literature demonstrate a strong prevailing of equal or similar malformations in the partners whenever more cases of CHD were observed in one family. Surprisingly often indications for the effect of exogenous disturbances in pregnancy and the importance of genetic influences could be demonstrated in the data of the same malformed child.



Our results are most easily explained by the hypothesis of the effectiveness of a multifactorial genetic system. One might think here of the presence of a genetic homeostasis in the sense of *Lerner* or of a polygenic system with mainly recessive mutants.

### Résumé

Pour obtenir un éclaircissement au sujet de l'importance relative des influences exogènes et des facteurs héréditaires pour l'apparition des malformations congénitales du cœur et des grands vaisseaux, 122 malades, chez lesquels ces malformations ont été diagnostiquées dans le service de cardiologie de la clinique pédiatrique de l'Université libre de Berlin, ont été examinés. 1455 parents proches de ces malades ont pu être relevés, dont 582 ont été examinés à la Clinique ou chez eux, dans un certain nombre de cas, on a eu recours aux observations d'hôpitaux ou des médecins traitants. 210 sont morts avant que l'étude ait pu commencer et le reste n'a pas pu être atteint. 75 enfants sans malformations ont servi de contrôle et ont été examinés avec leur famille. En incorporant les frères et sœurs de ces enfants, la série de contrôle contenait 168 naissances. La série de contrôle était particulièrement utile pour le jugement de la fréquence relative des troubles exogènes pendant la grossesse.

Des influences exogènes pendant la grossesse, cause probable de malformation, n'ont été trouvées que légèrement plus fréquentes dans le groupe des enfants tarés que dans le groupe de contrôle. Les différences concernaient avant tout les hémorragies précoces de la grossesse et la fréquence de manœuvres abortives moins de six mois avant la conception en question. Dans l'ensemble, les avortements survenaient avec la même fréquence dans l'anamnèse des mères des enfants tarés et celles des enfants de contrôle. Ceci est vrai aussi pour les avortements provoqués. La même fréquence dans les deux groupes a été trouvée en outre pour des traumatismes, des moyens anticonceptionnels et l'illégitimité.

On n'a pas noté de rubéole pendant la grossesse dans les deux groupes. Des maladies fébriles non spécifiques ont été trouvées un peu plus fréquentes chez les mères d'enfants tarés. Le Dye-test pour la toxoplasmose, avec titre de 1:64 ou plus élevé, a été trouvé plus fréquent chez les mères des enfants malformés. Toutefois, une relation de cause à effet entre la toxoplasmose et les malformations du cœur et des grands vaisseaux n'est pas très probable.

L'auteur discute d'autres possibilités pour expliquer ce fait.

L'étude a apporté d'autre part quelques preuves pour l'importance des facteurs héréditaires. La consanguinité était augmentée chez les parents d'enfants tarés (1,68% cousins germains). Les malformations chez plusieurs frères et sœurs étaient plus fréquentes que s'il s'agissait d'un pur hasard ( $2,75 \pm 1,52\%$ ). Deux des parents des probants avaient également des malformations. D'après les observations personnelles et les données de la littérature, il y a une prédominance de malformations similaires dans les fratries avec deux ou plusieurs enfants atteints. Il est surprenant de voir que l'on trouve assez souvent un effet de facteurs exogènes pendant la grossesse et des influences génétiques chez le même enfant malformé.

Le résultat de ces recherches peut être expliqué par l'hypothèse de l'influence d'un système génétique multifactoriel. On peut penser à la présence d'une homéostasie génétique dans le sens Lerner ou d'un système polygénique composé surtout de mutations récessives.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- Anderson, D.H.*: Effect of diet during pregnancy upon the incidence of congenital diaphragmatic hernia in the rat. *Amer. J. Path.* 25: 163 (1949).
- Barthel, H.*: Mißbildungen des menschlichen Herzens (Thieme, Stuttgart 1960).
- Bickenbach, W.*: Exogene Ursachen angeborener Mißbildungen. *Arch. Gynäk.* 186: 370 (1955).
- Crow, J.F.*: Some possibilities for measuring selection intensities in man. *Human Biol.* 30: 1-13 (1958).
- Doerr, W.*: Die formale Entstehung der wichtigsten Mißbildungen des arteriellen Herzens. *Beitr. path. Anat.* 115: 1 (1955).
- Finney, D.J.*: The truncated binomial distribution. *Ann. Eugen. (London)* 14: 319 (1947/49), zit. nach *Kaelin*.
- Fraser, F.C. und Feinstat, T.D.*: Production of congenital defects in offspring of pregnant mice treated with cortisone. *Pediatrics* 8: 527 (1951).
- Fuhrmann, W.*: Diskordantes Auftreten angeborener Angiokardiopathien bei eineiigen Zwillingen. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstitutionslehre* 34: 563 (1958).
- Genetische und exogene Faktoren in der Ätiologie der angeborenen Angiokardiopathien. *Habilitationsschrift* (Berlin-West 1961).
- Genetische und peristatische Ursachen angeborener Angiokardiopathien. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* Bd. 18 (im Druck).
- Gasul, M.B.; Dillon, R.F. and Vrla, V.*: The natural transformation of ventricular septal defects into ventricular septal defects with pulmonary stenosis and or into tetralogy of Fallot: clinical and physiological findings. *Amer. J. Dis. Child.* 94: 424 (1957).
- Goertler, Kl.*: Normale und pathologische Entwicklung des menschlichen Herzens. *Zwangslose Abhandlungen aus dem Gebiet der norm. u. pathol. Anatomie*, hg. von *W. Bargmann und W. Doerr*, Heft 3 (Thieme, Stuttgart 1958).
- Ingalls, T.H.; Avis, F.R.; Curley, C.F. and Temin, H.M.*: Genetic determinants of hypoxia induced congenital anomalies. *J. Hered.* 44: 185 (1953).



- Kaelin, A.*: Statistische Prüf- und Schätzverfahren für die relative Häufigkeit von Merkmalsträgern in Geschwisterreihen bei einem der Auslese unterworfenen Material mit Anwendung auf das Retinagliom. Arch. Klaus-Stift. VererbForsch. 30: 263 (1956).
- Kalter, H.*: Inheritance of susceptibility to the teratogenic action of cortisone in mice. Genetics 39: 185 (1954).
- Kalter, H. and Warkany, J.*: Experimental production of congenital malformation in mammals by metabolic procedure. Physiol. Rev. 39: 69 (1959).
- Kaufmann, C.; Weber, M. und Zander, J.*: Das Problem der hormonalen Behandlung drohender Fehlgeburten. Dtsch. med. Wschr. 84: 347 (1959).
- Knörr, K.*: Mißbildungen und Entwicklungsstörungen nach Blutungen in der Frühschwangerschaft. Geburtsh. Frauenheilk. 18: 414 (1958).
- Der Einfluß von Blutungen in der Frühschwangerschaft auf die Entwicklung der Frucht und das Auftreten von Mißbildungen. Int. J. prophyl. Med. 2: 47 (1958).
- Knox, G.*: The numbers of aunts and uncles of normal and congenital abnormal children. Ann. hum. Genet. 23: 251 (1959).
- Lamy, M.; de Grouchy, J. and Schweisguth, O.*: Genetic and nongenetic factors in the etiology of congenital heart disease; a study of 1188 cases. Amer. J. hum. Genet. 9: 17 (1957).
- Landauer, W.*: Insulin-induced abnormalities of beak, extremities and eyes in chickens. J. exp. Zool. 105: 145 (1947).
- The phenotypic modification of hereditary polydactylism of fowl by selection and by insulin. Genetics 33: 133 (1948).
- Phenocopies and genotype, with special reference to sporadically-occurring developmental variants. Amer. Naturalist 91: 79 (1957).
- Lenz, W.*: Die Abhängigkeit der Mißbildungen von Alter und Eltern. S. 74. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 64. Kongreß, 1958.
- Lerner, I. M.*: Genetic Homeostasis (Oliver and Boyd, Edinburgh/London 1954).
- Llusia, B.*: Über die Ursachen der Fehlgeburt. Berlin. Med. 9: 131 (1958).
- Nachtsheim, H.*: Die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung von Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten; S. 33–50. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 64. Kongreß, 1958.
- Zusammenspiel und Gegenspiel von Genen und exogenen Faktoren bei der Entstehung angeborener Anomalien. Dtsch. med. Wschr. 86: 330 (1961).
- Neel, J. V.*: A study of major congenital defects in Japanese infants. Amer. J. hum. Genet. 10: 398 (1958).
- Polani, P. E. and Campbell, M.*: An aetiological study of congenital heart disease. Ann. hum. Genet. 19: 209 (1955).
- Rübsaamen, H.*: Mißbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie. Naturwissenschaften 42: 319 (1955).
- Menschliche Herz- und Gefäßmißbildungen durch Eibettstörungen in der Frühschwangerschaft. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 23: 288 (1957).
- Schull, W. J.*: Empirical risks in consanguineous marriages. Sex ratio, malformation and viability. Amer. J. hum. Genet. 10: 294 (1958).
- Speert, H. and Guttmacher, A. F.*: Frequency and significance of bleeding in early pregnancy. J. amer. med. Ass. 155: 712 (1954).
- Tiburtius, H. F.*: Beitrag zum Syndrom der großen Vorhoflücke. Diss. (Berlin-West 1955).

- Trasler, D.G.*: Genetic and other factors influencing the pathogenesis of cleft palate in mice. (Montreal 1958).
- Verschuier, O.Frh. v.*: Genetik des Menschen. (Urban und Schwarzenberg, München/Berlin 1959).
- Waddington, C.H.*: Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 150: 563 (1942).
- The concept of equilibrium in embryology. *Folia Biotheoret.* 3: 127 (1948).
- Werner, H. und Seidlitz, F.*: Experimenteller Beitrag zur connatalen Toxoplasmose. I. Mitteilung. *Zbl. Bakt. I Orig.* 178: 250 (1960); II. Mitteilung. *Zbl. Bakt. I Orig.* 178: 393 (1960); III. Mitteilung. *Zbl. Bakt. I Orig.* 180: 118 (1960).
- Zur Frage der Übertragung von *Toxoplasma Gondii* auf dem Geschlechtsweg. I. Mitteilung. *Z. Tropenmed.* 11: 12 (1960).
- Windorfer, A.*: Problem der Mißbildungen durch bewußte Keim- und Fruchtschädigung. *Med. Klin.* 1953: 293.

Adresse des Autors: Priv. Doz. Dr. W. Fuhrmann, Kaiserin Auguste Victoria Haus, Heubnerweg 6, Berlin-Charlottenburg 1 (Deutschland)

Aus dem Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Saller)

## ZUR SEROLOGIE, GENETIK UND POPULATIONS- GENETIK DER MNS-TYPEN; IHRE HÄUFIGKEIT IM SÜDDEUTSCHEN RAUM

Von F. SCHWARZFISCHER und K.G. LIEBRICH

Im Gegensatz zum Ausland existieren im deutschen Schrifttum praktisch keine Veröffentlichungen über das MNS-System; es erscheint daher berechtigt, im Zusammenhang mit eigenen Untersuchungen zusammenfassend über Serologie, Genetik und Populationsgenetik dieses Systems zu berichten.

### *A. Serologie*

Im Jahre 1947 fanden *R.J. Walsh und Carmel Montgomery* im Serum einer Frau, deren fünfte Schwangerschaft zur Geburt eines macerierten, ödematösen Fetus (*macerated oedematous foetus*) geführt hatte, neben einem inkompletten Anti-D-Antikörper ein weiteres, bisher unbekanntes Agglutinin. Eine Untersuchung des gleichen Serums durch *Ruth Sanger und R. R. Race* bestätigte das Vorkommen eines neuen Antikörpers; er erhielt von diesen Autoren die Bezeichnung Anti-S, das durch ihn erfaßte Antigen die Bezeichnung S (*Sanger und Race*, 1947).

Weitere Beispiele von Anti-S sind inzwischen von verschiedenen Autoren mitgeteilt worden. Teilweise scheint es sich dabei um «natürliche» Antikörper zu handeln (unter anderem *Vogel und Rosenfield*, 1950; *Coombs, Ikin, Mourant und Plaut*, 1951; *Constantoulis, Paidoussis und Dunsford*, 1955; *Bodart und Speiser*, 1955), teilweise scheinen die Antikörper infolge einer Immunisierung aufgetreten zu sein (*Walsh und Montgomery*, 1947; *Lacaz, Ferreira und Mellone*, 1947; *Pickles*, 1948; *Race, Holt, Gorius und Bessis*,



1949; *Cutbush und Mollison*, 1949; *Collins, Sanger, Allen und Race*, 1950; *van Loghem, Hart und Cornelis*, 1951; *Mollison*, 1951; *Levine, Ferraro und Koch*, 1952; *Hässig und Leya*, 1953).

1951 berichteten *P. Levine, A. B. Kuhmichel, M. Wigod und Elisabeth Koch* über einen neuen Antikörper, Anti-s, dessen Reaktionen zu denjenigen von Anti-S antithetisch waren. Eine erste Untersuchung von 800 Bluten und eine weitere Untersuchung von 353 weissen Amerikanern und 145 amerikanischen Negern mit Anti-S und dem neuen Anti-s ergab keinen einzigen Fall, in dem gleichzeitig der Blutfaktor S und der durch Anti-s definierte Blutfaktor s fehlten. In jedem Falle gehörten die untersuchten Blute hinsichtlich der beiden Agglutinine Anti-S und Anti-s einem der nachstehenden Reaktionstypen an:

		Anti-S	Anti-s
Reaktionstypus	$S^+s^-$	+	—
	$S^+s^+$	+	+
	$S^-s^+$	+	—

Somit ergab sich, daß Anti-S und Anti-s Agglutinine sind, die zu einem gemeinsamen Blutgruppensystem gehören, dem Ss-System.

Weitere Beispiele von Anti-s sind inzwischen mitgeteilt worden (*Sanger, Race, Rosenfeld und Vogel*, 1953; *Fudenberg und Allen*, 1957; *Simmons*, 1957; *Giblett, Chase und Crealok*, 1958; *O'Riordan und Cann*, 1959). In jedem Fall scheint der Antikörper infolge einer Immunisierung aufgetreten zu sein.

Über einen weiteren neuen Antikörper, Anti-U, dessen Zugehörigkeit zu dem System Anti-S, Anti-s später erkannt wurde, berichteten 1953 *A. S. Wiener, L. J. Unger und Eve B. Gordon*. Er wurde in dem Serum einer amerikanischen Negerin gefunden, die an einem durch den genannten Antikörper hervorgerufenen Transfusionszwischenfall starb. In einer weiteren Mitteilung über Anti-U sprachen *Wiener, Unger und Cohen* (1954) die Vermutung aus, daß Anti-U in einem Zusammenhang mit dem MN-Blutgruppensystem stünde. Primär handelt es sich jedoch um einen Zusammenhang mit dem Ss-System, den die Autoren allerdings nur hätten bemerken können, wenn ihnen Anti-s bei ihren Untersuchungen zur Verfügung gestanden hätte. Die Art des Zusammenhanges mit dem Ss-System wurde von *Greenwaldt, Sasaki, Sanger, Sneath und Race* (1954) bei der Untersuchung eines von ihnen ebenfalls im Serum einer amerikanischen Negerin gefundenen zweiten Exemplares von Anti-U geklärt. Sie bemerkten, daß die Erythrozyten zweier Personen, die den Faktor U nicht besaßen, weder durch Anti-S noch durch Anti-s agglutiniert wurden (bei Verwendung vier verschiedener Anti-S- und zweier verschiedener Anti-s-Seren). Als einfachste serologische Interpretation dieses Phänomens, das sich auch in Absorptionsversuchen bestätigte, schlugen *Greenwaldt et al.* (1954) vor, Anti-U als Anti-Ss aufzufassen, d.h. als einen Antikörper, der sowohl gegen das Antigen S als auch gegen das Antigen s gerichtet ist. Es

handelt sich jedoch bei Anti-U offenbar *nicht* um eine Kombination Anti-S + Anti-s, da den Autoren eine Spaltung von Anti-U durch Absorption nicht gelang. Weitere Absorptionsversuche (*Sanger, Race, Greenwaldt und Sasaki*, 1955) sowie Versuche mit Anti-U-Eluaten aus SS- und ss-Zellen (*Hackel*, 1958) sprechen dafür, daß Anti-U einen einzigen Antikörper mit der Spezifität Anti-Ss darstellt. Nach *Race und Sanger* (1958a; Anhang) sind bisher elf Personen, deren Erythrozyten durch Anti-U (Anti-Ss) nicht agglutiniert wurden, auch mit Anti-S und Anti-s getestet worden, wobei sich stets gegenüber beiden Seren eine negative Reaktion zeigte.

Die Existenz von Anti-U (Anti-Ss) zwingt dazu, das oben angegebene Schema von Reaktionstypen gegenüber Anti-S und Anti-s um den Reaktionstyp  $(-, -)$  zu erweitern. Alle bisherigen Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, daß der Reaktionstyp  $(-, -)$  bei Weißen, wenn er überhaupt auftritt, sehr selten sein muß (*Race und Sanger*, 1958a). Somit erscheint es statthaft, bei der Untersuchung von Weißen von der Existenz des Reaktionstypus  $(-, -)$  abzusehen; dies soll weiterhin geschehen (s. auch das analoge Vorgehen im Rhesus-System bei *Fisher*, 1946; *Boyd*, 1954c; sowie neuerdings für die Haptoglobin-Typen bei *Baitsch und Liebrich* 1961).

### B. Genetik

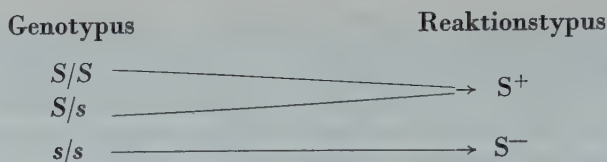
In der Genetik der durch Anti-S bzw. Anti-s erfassten Blutkörperchenmerkmale S bzw. s beanspruchen zwei Fragestellungen primäres Interesse:

1. Die genetische Interpretation der beobachteten Vererbung der Merkmale, Antigene, S und s.

2. Der Zusammenhang zwischen der Vererbung der Merkmale S und s einerseits und derjenigen der Merkmale M und N des MN-Blutgruppensystems andererseits.

*Zu 1.* Beschränkt man die Analyse auf die durch Anti-S bewirkte Differenzierung in die beiden Reaktionstypen  $S^+$  und  $S^-$  (Phänotypen bezüglich Anti-S), so ergibt sich aus Familienuntersuchungen nachstehender Sachverhalt (s. etwa die Zusammenstellung der Ergebnisse über die Untersuchung von 529 englischen Familien durch verschiedene Autoren in *Race und Sanger*, 1958 a): Familien der Eheform  $S^- \times S^-$  besitzen nur Kinder mit dem Reaktionstypus  $S^-$ , in Familien der beiden anderen möglichen Eheformen,  $S^+ \times S^+$  bzw.  $S^+ \times S^-$ , treten Kinder beider Reaktionstypen  $S^+$  bzw.  $S^-$  auf. Ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Reaktionstypen  $S^+$ ,  $S^-$  wurde bisher nicht beobachtet.

Hiernach handelt es sich offenbar bei dem Reaktionstypus  $S^+$  um ein dominantes, autosomal vererbtes Mendelsches Merkmal. Es kann somit angenommen werden, daß die Vererbung durch ein autosomales Allelenpaar S bzw. s gesteuert wird; den beiden Genotypen  $S/S$  und  $s/S$  kommt der Reaktionstypus  $S^+$  zu, dem Genotyp  $s/s$  der Reaktionstyp  $S^-$ :



Diese bereits 1947 von *Sanger und Race* vermutete genetische *Interpretation* der beobachteten Vererbung der Reaktionstypen  $S^+$  und  $S^-$  ist durch Familienuntersuchungen gut belegt worden. Die Entdeckung von Anti-s muß als eine Bestätigung dieser Theorie aufgefaßt werden.

Die Genwirkung läßt sich dahingehend interpretieren, daß durch die Allele  $S$  bzw.  $s$  die Synthese von Antigenen  $S$  bzw.  $s$  der menschlichen Erythrozyten gesteuert wird, welche durch die Antikörper Anti- $S$  bzw. Anti- $s$  spezifisch erfaßt werden. Dabei manifestieren sich die Allele eines homologen Chromosomenpaares kombinant.

Zu 2. Der genetische Zusammenhang zwischen dem Ss-Blutgruppensystem einerseits und dem MN-Blutgruppensystem andererseits wurde von *Sanger und Race* (1947) postuliert und später in ausgedehnten Familienuntersuchungen bestätigt (*Sanger, Race, Walsh und Montgomery*, 1948, 30 Familien; *Race, Sanger, Lawler und Bertinshaw*, 1949, 93 Familien; *Sanger und Race*, 1951, 55 Familien; *Neel und Hanig*, 1951, 32 amerikanische Negerfamilien; *Race, Sanger und Thompson*, 1953, 93 Familien, sowie *Race, Sanger und Moores*, 1957, 117 Familien; diese beiden letzten Arbeiten sind in ihren Einzelheiten unveröffentlicht).

Für die in den Familienuntersuchungen beobachteten Sachverhalte werden heute zwei verschiedene genetische Interpretationen diskutiert. Beide Theorien – Theorie der multiplen Allelie und Theorie der gekoppelten Gene – sind mit den Ergebnissen der Familienuntersuchungen verträglich.

*Theorie der multiplen Allelie* (vornehmlich *Wiener*, 1952 und 1954): Es werden vier autosomale Allele

$$L^{MS}, L^{Ms}, L^{NS}, L^{Ns}$$

postuliert; jedes dieser Allele steuert die Synthese eines Agglutinogens

$$MS, Ms, NS, Ns$$

der menschlichen Erythrozyten.

Jedes dieser Agglutinogene ist Träger mindestens zweier partieller Antigene (Faktoren), von denen das eine spezifisch entweder mit Anti-M oder Anti-N reagiert, während das andere spezifisch mit Anti-S oder Anti-s rea-



giert. Die beiden Allele eines homologen Chromosomenpaares manifestieren sich dabei kombinant.

*Theorie der gekoppelten Genorte* (vornehmlich Sanger et al., 1948, Race et al., 1949): Es werden zwei Paare autosomaler Allele

$M, N$  bzw.  $S, s$

postuliert, die sehr eng benachbarte Orte des gleichen Chromosoms besetzen. Die Allele  $M$  und  $N$  steuern die Synthese der durch Anti-M und Anti-N spezifisch determinierten Antigene  $M$  und  $N$ ; die Allele  $S$  und  $s$  steuern die Synthese der durch Anti-S bzw. Anti-s spezifisch determinierten Antigene  $S$  und  $s$ . Bei jedem dieser Allelenpaare manifestieren sich die Partner eines homologen Chromosomenpaares kombinant; eine Beeinflussung in der Manifestation zwischen den beiden Paaren ist bisher nicht beobachtet worden.

Folgender empirischer Sachverhalt wird durch beide Theorien gleichermaßen erklärt: Bezüglich der drei Antikörper Anti-M, Anti-N und Anti-S lassen sich 6 Reaktionstypen (Phänotypen) unterscheiden (als formale Kom-

Genotypus	Phänotypus	Anti-M	Reaktionstypus Anti-N	Anti-S
$L^{MS}/L^{MS}$ $L^{MS}/L^{Ms}$	$\searrow \rightarrow$ MMS.	$\longleftrightarrow +$	—	+
$L^{Ms}/L^{Ms}$	$\longrightarrow$ MMss	$\longleftrightarrow +$	—	—
$L^{MS}/L^{NS}$ $L^{MS}/L^{Ns}$ $L^{Ms}/L^{NS}$	$\searrow \rightarrow$ MNS.	$\longleftrightarrow +$	+	+
$L^{Ms}/L^{Ns}$	$\longrightarrow$ MNss	$\longleftrightarrow +$	+	—
$L^{NS}/L^{NS}$ $L^{NS}/L^{Ns}$	$\searrow \rightarrow$ NNS.	$\longleftrightarrow -$	+	+
$L^{Ns}/L^{Ns}$	$\longrightarrow$ NNss	$\longleftrightarrow -$	+	—

Abb. 1. Zusammenhang zwischen Genotypus, Phänotypus und Reaktionstypus

binationen der drei Reaktionstypen gegenüber Anti-M, Anti-N und der zwei Reaktionstypen gegenüber Anti-s; s. Abb. 1). Die Familienuntersuchungen haben ergeben, daß die Vererbung der Reaktionstypen gegenüber Anti-M und Anti-N einerseits und diejenige der Reaktionstypen gegenüber Anti-S andererseits sich nicht unabhängig voneinander vollzieht. Nimmt man zunächst getrennte Genorte an, an denen die Vererbung der M/N-Typen bzw. S/s-Typen vor sich geht, so müssen diese Genorte gekoppelt sein. Diese Koppelung muß eine sehr enge sein, da in den bisherigen Familienuntersuchungen kein Faktorenaustausch beobachtet werden konnte.

Der grundsätzliche Unterschied der beiden Theorien in *genetischer* Sicht besteht darin, daß die Theorie der multiplen Allelie einen zunächst denkbaren Faktorenaustausch generell ausschließt. Die Beobachtung eines einzigen, einwandfrei gesicherten Faktorenaustausches wäre somit, zumindest aus methodologischer Sicht, ausreichend, um die Theorie der multiplen Allelie zu falsifizieren. Damit ergibt sich automatisch die Frage, mit welchem Grade von Sicherheit auf Grund der bisherigen Familienuntersuchungen die Möglichkeit eines Faktorenaustausches überhaupt ausgeschlossen werden kann. Wir beabsichtigen auf dieses sicher nicht einfache Problem später in einem anderen Zusammenhang zurückzukommen.

Die Frage, ob eine genetische Koppelung zwischen den Genorten vorliegt, die zu zwei verschiedenen Merkmalskomplexen gehören, kann jedenfalls nur durch Familienuntersuchungen entschieden werden. Ein Zusammenhang zwischen den Verteilungen der beiden Merkmalskomplexe *innerhalb* einer Population ist dagegen niemals ein Beweis für eine genetische Koppelung, nicht einmal ein Hinweis dafür (s. etwa die diesbezügliche Diskussion bei Li, 1954 Abschnitt VII; 1955, Kapitel 7, § 5).

Für die beiden Merkmalskomplexe des MN-Systems und des Ss-Systems beobachteten Sanger und Race (1947) in einer Stichprobe aus 190 zufällig ausgewählten Engländern nachstehende Verteilung der Reaktionstypen S<sup>+</sup>, S<sup>-</sup> auf die Reaktionstypen des MN-Systems:

	S <sup>+</sup>	S <sup>-</sup>
M oder MN	64.1%	35.9%
N	33.3%	66.7%

Ganz eindeutig liegt hier ein Zusammenhang zwischen den Verteilungen der beiden Merkmalskomplexe vor. Ein entsprechender Zusammenhang ist auch bei der Auswertung anderer Stichproben beobachtet worden; wir selber haben ihn in unserem Material ebenfalls festgestellt. Es ist nun bemerkenswert, daß Race und Sanger in allen ihren Publikationen, jedenfalls einschließlich der 3. Auflage ihres Lehrbuches (*Race und Sanger*, 1958 a), diesen Sachverhalt als beweisend für eine Koppelung zwischen dem M/N- und dem S/s-Genort interpretieren und daraus sogar die Konsequenz ziehen, daß «die Koppelung sehr eng, vielleicht absolut» sein müsse. Wiener (1952 und 1954) stützt seine Theorie eines einzigen Genortes genetisch ebenfalls vorwiegend mit dieser Argumentation.

Inzwischen haben Race und Sanger (1959) selber auf die Fehlerhaftigkeit dieser Interpretation hingewiesen. Sie wird besonders deutlich, wenn man das Ergebnis einer Untersuchung von Allison, Hartmann, Brendemoen und Mourant (1954) an norwegischen Lappen berücksichtigt, bei der sich nachstehende Verteilung ergab:

	S <sup>+</sup>	S <sup>-</sup>
M oder MN	60.7%	39.3%
N	57.1%	24.1%

(Die hier angegebenen Prozentzahlen wurden nach den Angaben von *Mourant* [1954] errechnet.)

Ein Urteil darüber, welche der beiden Theorien «richtig» ist, maßen wir uns nicht an; wir sind der Meinung, daß eine solche Entscheidung nach dem heutigen Stand der Kenntnisse noch nicht möglich ist. Da die beiden Theorien sich in ihren genetischen Konsequenzen nur hinsichtlich der Möglichkeit eines Faktorenaustausches unterscheiden, kommt dieser Frage nur eine theoretische, jedoch sicher keine praktische Bedeutung zu. Wir selber werden weiterhin einen «pragmatischen» Standpunkt einnehmen: Wir werden von den vier «Allelen»

$$L^{MS}, L^{Ms}, L^{NS}, L^{Ns}$$

des MNS-Systems sprechen, wobei wir offen lassen, ob es sich hierbei um «echte» Allele *eines* Genortes oder um «Allelenkomplexe» aus je zwei «Partial-Allelen» getrennter, eng gekoppelter Genorte handelt. Die genetische Interpretation der beobachteten Reaktionstypen ist unabhängig von der Deutung dieser «Allele»; für den Fall, daß die Untersuchungen auf den Antiseren Anti-M, Anti-N und Anti-S basieren, ist sie in Abb. 1 schematisch dargestellt (genetisches Modell).

Die von uns verwandte Bezeichnung wurde von *Wiener* (1954) vorgeschlagen, aber als zu «beschwerlich» verworfen. Wir glauben daß sie suggestiver ist, als die von *Wiener* 1954 endgültig verwandte Bezeichnungsweise ( $L^S$ ,  $L$ ,  $I^S$ ,  $I$ ) und daß sie außerdem besser geeignet ist, den Unterschied zwischen Allelen und Antigenen bzw. zwischen Genotypen und Phänotypen deutlich zu machen, als die von *Race* et al. verwandte Unterscheidung durch Kursiv- (Genotypen) bzw. Normaldruck (Phänotypen).

### C. Populationsgenetik

Folgende Fragestellungen beanspruchen unter anderem primäres Interesse in der Populationsgenetik der MNS-Typen:

1. Welche Unterschiede bestehen zwischen den Phänotypen- und den Allelenhäufigkeiten verschiedener Großpopulationen, sowie zwischen kleineren, eng benachbarten Teilpopulationen?

2. In welcher Weise haben populationsgenetische Faktoren wie Mutation, Selektion, Genfluss, Gendrift u.a. an der Entstehung solcher Unterschiede



mitgewirkt bzw. in welcher Weise sind sie an der Balance des Polymorphismus der MNS-Typen beteiligt?

Zu 1. Eine Übersicht der bis zum Jahre 1953 durchgeführten Untersuchungen über Phänotypen- und Allelenhäufigkeiten in verschiedenen Populationen enthält *Mourant* (1954). An neueren Untersuchungen sind uns nur diejenige von *Speiser* (1955) an einer Stichprobe aus der Wiener Bevölkerung, diejenige von *Constantoulis und Paidoussis* (1958) in Griechenland und diejenige von *Kout* (1959) an einer Stichprobe aus der Prager Bevölkerung zur Kenntnis gelangt. Alle diese Untersuchungen können nur als erste orientierende Übersichten angesehen werden; nur wenige berücksichtigen mögliche regionale Unterschiede innerhalb der untersuchten Großpopulationen.

Auf eine eingehende Diskussion der Ergebnisse dieser Untersuchungen verzichten wir und verweisen hierzu auf *Mourant* (1954). Lediglich auf zwei Punkte sei kurz hingewiesen. In einer Stichprobe aus 178 australischen Eingeborenen (*Sanger*, 1950) konnte der Reaktionstypus  $S^+$  nicht nachgewiesen werden; insgesamt tritt bei Eingeborenen Australiens und Ozeaniens der Reaktionstypus  $S^+$  nur mit einer sehr geringen Häufigkeit auf (bis maximal ca. 22%). Weiter fehlt bei vielen afrikanischen Populationen der in europäischen Populationen beobachtete Zusammenhang zwischen den M/N- und den  $S^+/S^-$ -Typen: Die Verteilungen der  $S^+/S^-$ -Typen auf die einzelnen M/N-Typen weisen in diesen Populationen keine wesentlichen Unterschiede auf. Die Untersuchung dieser beiden Phänomene aus populationsgenetischer Sicht könnte möglicherweise interessante Aufschlüsse über das Wesen der MNS-Typen geben.

Zu 2. Die hier angeschnittenen Fragen sind praktisch noch unbearbeitet, da vor allen Dingen das hierzu notwendige Beobachtungsmaterial weitgehend fehlt. Abgesehen von der Tatsache, daß der Faktor  $s$  Ursache einer Erythroblastosis foetalis sein kann, ist über etwaige selektive Wirkungen der MNS-Typen nichts bekannt. Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen den MNS-Typen und bestimmten Erkrankungen bzw. über Koppelung zwischen den MNS-Typen und anderen erblichen Merkmalen (s. etwa *Steinberg, Schwachmann, Allen und Dooley*, 1956; *Steinberg und Morton*, 1956; *Pfändler und Cottet*, 1951; *Renwick und Lawler*, 1955; sowie die Zusammenstellung in *Race und Sanger*, 1958, Tab. 106) haben bisher zu keinen eindeutigen Ergebnissen geführt.

#### *D. Schätzung von Phänotypen- und Allelenhäufigkeit*

Innerhalb einer wohldefinierten Population  $P$  sei die Häufigkeit der 6 Reaktionstypen gegenüber Anti-M, Anti-N und Anti-S gleich

$H(MMS.), H(MM_{ss}), H(MNS.), H(MN_{ss}), H(NNS.), H(NN_{ss});$

die Häufigkeit der 4 Allele  $L^{MS}, L^{Ms}, L^{NS}, L^{Ns}$  gleich

$$\pi^{MS}, \pi^{Ms}, \pi^{NS}, \pi^{Ns}.$$

Befindet sich die Population P im genetischen Gleichgewicht (Panmixie; für eine genauere Diskussion der hierunter subsumierten Voraussetzungen s. etwa *Neel und Schull*, 1954, S. 70), so bestehen zwischen den Phänotypen- und den Allelenhäufigkeiten nach *Hardy und Weinberg* (1908) folgende Relationen:

$$\begin{aligned} H(MMS.) &= \pi^{MS}(\pi^{MS} + 2\pi^{Ms}) \\ H(MM_{ss}) &= (\pi^{Ms})^2 \\ H(MNS.) &= 2(\pi^{MS}\pi^{NS} + \pi^{MS}\pi^{Ns} + \pi^{Ms}\pi^{NS}) \\ H(MN_{ss}) &= 2\pi^{Ms}\pi^{Ns} \\ H(NNS.) &= \pi^{NS}(\pi^{NS} + 2\pi^{Ns}) \\ H(NN_{ss}) &= (\pi^{Ns})^2 \end{aligned} \quad (1)$$

Entnimmt man aus der Population P eine einfache Zufallsstichprobe (simple random sample) des Umfanges G, so besteht das Problem der Schätzung der Allelenhäufigkeiten in P darin, aus den in der Stichprobe beobachteten *relativen* Häufigkeiten

$$h(MMS.), h(MM_{ss}), h(MNS.), h(MN_{ss}), h(NNS.), h(NN_{ss})$$

der 6 Reaktionstypen Schätzfunktionen,

$$p^{MS}, p^{Ms}, p^{NS}, p^{Ns},$$

für die Allelenhäufigkeiten in P zu gewinnen. Sowohl die Phänotypenhäufigkeiten  $h(\cdot)$  als auch die Schätzfunktionen  $p^{**}$  sind dabei *Zufallsvariable*; ihre Werte  $\hat{h}(\cdot)$  bzw.  $\hat{p}^{**}$  innerhalb einer *speziellen* Stichprobe vom Umfang G hängen vom Ausgang des Zufallsexperimentes ab, das in der Entnahme der Stichprobe aus P besteht.

Für die Schätzung der Allelenhäufigkeiten des MNS-Systems sind von verschiedenen Autoren unterschiedliche Methoden angegeben worden. Alle diese Methoden gehen von den nachstehenden Voraussetzungen aus:

1. Die Population ist P panmiktisch;
2. Die Stichproben sind einfache Zufallsstichproben;
3. Zwischen den Erwartungswerten der Schätzfunktionen (Zufallsvariablen)  $h(\cdot)$  und  $p''$  bestehen die gleichen Relationen (1), wie zwischen den Phänotypen- und den Allelenhäufigkeiten innerhalb P.

Eine weitere, selbstverständliche Voraussetzung ist die, daß das in Abb. 1 schematisch wiedergegebene genetische Modell zutrifft.

Im einzelnen sind nachstehende Methoden zur Schätzung der Allelenhäufigkeiten im MNS-System bei Verwendung von Anti-M, Anti-N und Anti-S angegeben worden.

*Wiener* (1952 und 1954): Einfache Wurzelmethoden; die 1954 angegebene Methode verdient den Vorzug (Varianzen bei *Boyd*, 1956 a).

*Mourant* (1954): Zwei relativ einfach zu handhabende, modifizierte Wurzelmethoden. Die Varianzen der Schätzfunktionen sind jedoch nicht bekannt. (Ihre Herleitung ist sicher schwierig, auch wenn man sich auf Näherungsmethoden wie bei *Boyd*, 1956, beschränkt.) Beide Methoden unterscheiden sich nur geringfügig; welche von beiden die «besseren» Ergebnisse liefert, ist nicht bekannt.

*Boyd* (1953, 1954 a; 1955 Korrektur zu 1954 a): Schätzfunktionen nach der Maximum-Likelihood-Methode (M.L.-Methode). Die Varianzen der Schätzfunktionen sind angegeben. Für praktische Berechnungen nach der M.L.-Methode sind die angegebenen Formeln gut geeignet.

*DeGroot* (1956): Schätzfunktionen nach der M.L.-Methode mit expliziter Angabe aller Varianzen und Kovarianzen der Schätzfunktionen. Als Grundlage für praktische Berechnungen ist die Arbeit wenig geeignet, sie ist dagegen theoretisch von Bedeutung. Sie enthält erstmalig den Beweis dafür, daß man zu korrekten M.L.-Schätzungen der Allelenhäufigkeiten gelangt, wenn man zunächst die Häufigkeit  $\pi^M = \pi^{MS} + \pi^{Ms}$  des «Allels» M des MN-Systems nach der Methode der Allelenzählung schätzt (ohne Berücksichtigung der durch Anti-S bewirkten Einteilung der MN-Phänotypen) um anschliessend nur noch die Häufigkeiten  $\pi^{Ms}$  und  $\pi^{Ns}$  durch Lösung zweier M.L.-Gleichungen zu schätzen. *DeGroot* zeigt nämlich, daß die Schätzfunktion für  $\pi^M$  von den Schätzfunktionen für  $\pi^{Ms}$  und  $\pi^{Ns}$  im funktionalen Sinne unabhängig ist. Die Idee zu diesem Vorgehen stammt von *Boyd* (1954 a); ihre Zulässigkeit ist jedoch dort nicht bewiesen.

*Ceppellini, Siniscalco und Smith* (1955/56), *Smith*, C. A. B. (1957): Iterationsverfahren auf der Basis der Methode der Allelenzählung, das M.L.-Schätzfunktionen liefert. (Abgesehen von bestimmten «pathologischen» Fällen, in denen die M.L.-Gleichungen mehr als ein Lösungssystem besitzen.) Die Methode beansprucht darum grosses Interesse, da sie ein allgemeines Prinzip zur Schätzung von Allelenhäufigkeiten darstellt (also nicht nur auf das MNS-System beschränkt ist) und auch zur Schätzung anderer genetischer Parameter wie Koppelung, Spaltungsziffern u. a. herangezogen werden kann (s. hierzu *Smith*, C. A. B., 1957).

*DeGroot und Li* (1959/60): Eine einfache, für praktische Berechnungen gut geeignete Methode. Sie liefert Schätzfunktionen, die praktisch den M.L.-Schätzungen entsprechen. Die Varianzen der Schätzfunktionen sind angegeben.



Wir selber haben zur Schätzung der Allelenhäufigkeiten die M.L.-Methode und die von *DeGroot und Li* (1959/60) angegebene Methode benutzt. Es wurden beide Methoden herangezogen, um an einem etwas größeren Material einen Einblick in die Abweichungen zwischen den Schätzwerten der beiden Methoden zu gewinnen. (Bei *DeGroot und Li* wird dieser Vergleich an einer Stichprobe von 230 Probanden durchgeführt.) Dieser Vergleich erschien uns deshalb interessant, weil es sich bei *DeGroot und Li* um eine neue Methode handelt, über die, ausser in der Originalarbeit, bisher keine Erfahrungen berichtet worden sind. Einen Beitrag zu der zwischen *A.S. Wiener und W.C. Boyd* entbrannten Diskussion über die «sinnvollste» Form der Berechnung von Allelenhäufigkeiten (*Wiener*, 1954 und 1957; *Boyd*, 1956 b) wollen wir damit nicht liefern.

Entsprechend wie bei allen anderen Methoden werden bei *DeGroot und Li* zunächst die Häufigkeiten

$$\begin{aligned}\pi^M. &= \pi^{MS} + \pi^{Ms} \\ \pi^{N.} &= \pi^{NS} + \pi^{Ns}\end{aligned}$$

der «Allele» *M* und *N* nach der Methode der Allelenzählung geschätzt, nämlich

$$\begin{aligned}p^{M.} &= h(MM..) + \frac{1}{2}h(MN..) \\ p^{N.} &= h(NN..) + \frac{1}{2}h(MN..).\end{aligned}$$

Hierin ist

$$\begin{aligned}h(MM..) &= h(MMS.) + h(MMss); \quad h(MN..) = h(MNS.) + h(MNss); \\ h(NN..) &= h(NNS.) + h(NNss).\end{aligned}$$

Ausserdem wird noch die Häufigkeit

$$\pi^{s.} = \pi^{Ms} + \pi^{Ns}$$

des «Allels» *s* nach der üblichen Wurzelmethode geschätzt

$$p^{s.} = \sqrt{h(MMss) + h(MNss) + h(NNss)}.$$

Setzt man

$$h(R) = h(MMss) + h(MNss) + h(NNss)$$

so können die Häufigkeiten der «Allele»  $L^{Ms}$  und  $L^{Ns}$  innerhalb der Klasse *R* der «Rezessiven» nach der Methode der Allelenzählung geschätzt werden. Für diese Häufigkeiten ergibt sich hiernach

$$\begin{aligned}p^{Ms(R)} &= \frac{2h(MMss) + h(MNss)}{2h(R)} \\ p^{Ns(R)} &= \frac{2h(NNss) + h(MNss)}{2h(R)}.\end{aligned}$$

Die Summe dieser «bedingten» Häufigkeiten ist 1; durch Multiplikation mit der Schätzung  $p^s$  der Häufigkeiten des Allels  $s$  werden die endgültigen Schätzungen

$$\begin{aligned} p^{Ms} &= p^{Ms(R)} p^s, \\ p^{Ns} &= p^{Ns(R)} p^s, \end{aligned}$$

der Häufigkeiten der «Allele»  $L^Ms$  bzw.  $L^Ns$  gewonnen. Die Häufigkeiten der «Allele»  $L^Ms$  bzw.  $L^Ns$  werden schließlich durch Bildung der Differenzen

$$p^{MS} = p^M - p^{Ms} \text{ bzw. } p^{NS} = p^N - p^{Ns}$$

geschätzt.

Hinsichtlich der Varianzen der Schätzfunktionen verweisen wir auf die Originalarbeit von DeGroot und Li (1959/60).

### *E. Eigene Untersuchungen*

#### 1. Bestimmungstechnik

Die Bestimmung der M/N-Faktoren wurde stets mit mehreren Seren verschiedener Herkunft durchgeführt; wo es notwendig erschien, wurden Absorptionsversuche angeschlossen. Zur Kontrolle der Seren wurden außerdem bekannte Testblutkörperchen mitgeführt. Fehlbestimmungen dürften durch dieses Vorgehen praktisch ausgeschlossen sein. Die Technik als solche entsprach dem üblichen Vorgehen.

Für die Bestimmung des Faktors S verwandten wir folgende Technik: In ein Röhrchen (Länge 50 mm, Durchmesser 7 mm) geben wir einen Tropfen agglutinierendes Anti-S-Serum, dem dann ein Tropfen einer salinen Blutkörperchenaufschwemmung zugefügt wird. Nachdem das Röhrchen geschüttelt worden ist, wird es eine Stunde bei 37°C in den Brutschrank gestellt. Durch vorsichtiges Schütteln der Röhrchen kann anschließend abgelesen werden, ob eine Agglutination eingetreten ist oder nicht. Deutlicher tritt die Agglutination in Erscheinung, wenn das Röhrchen nach dem Aufenthalt im Brutschrank ganz kurz bei geringer Tourenzahl zentrifugiert wird. Bei leichtem Beklopfen oder vorsichtigem Schütteln des Glasröhrchens löst sich dann das Agglutinat mit zackigem Rand vom Boden ab und bleibt als deutliche, mit bloßem Auge sicher erkennbare Klumpenbildung bestehen. Im Falle einer negativen Reaktion lösen sich die Blutkörperchen beim Schütteln des Röhrchens gleichmäßig vom Boden ab, bis eine Suspension der Erythrozyten entsteht.

Da in jedem Falle die Agglutination der Erythrozyten sehr kräftig ausfällt oder zweifelsfrei ausbleibt, halten wir nach unseren Erfahrungen die Bestimmung des Faktors S nach der angegebenen Technik für zuverlässig, sofern es frische Blutproben sind. In Zweifelsfällen wurden prinzipiell Mehrfachbestimmungen durchgeführt, dagegen war es nicht immer möglich, für die Bestimmungen mehrere Seren verschiedener Herkunft heranzuziehen. Die verwandten Seren selber wurden mit bekannten Testblutkörperchen geprüft sowie in regelmäßigen Abständen ihr Antikörpertiter bestimmt.

#### *2. Herkunft des Materials; Stichprobenstruktur*

Das hier vorgelegte Material stammt vorwiegend aus Blutgruppenbestimmungen in gerichtlichen Gutachten (Paternitätsfällen); berücksichtigt

wurden jeweils nur die Mütter und die Männer der einzelnen Fälle, nicht dagegen die Kinder.

Allein schon seiner Herkunft nach stellt unser Material eine Auslese dar: Es handelt sich um eine ausgesprochene «Gelegenheitsstichprobe» (chuck sampling) mit allen Mängeln, die einem solchen Verfahren notwendig anhaften. Als wesentlichste Faktoren dafür, daß unsere Stichprobe für die von uns betrachtete Population P (s. unten) nicht repräsentativ ist, sind anzusehen:

1. Die Mütter unehelicher Kinder sowie die der Vaterschaft angeschuldigten Männer entstammen mit überdurchschnittlicher Häufigkeit niedrigen sozialen Schichten. Obwohl bisher von keinem Untersucher primär ein Zusammenhang zwischen der sozialen Stellung und der Verteilung von Blutgruppen festgestellt werden konnte, muß dennoch damit gerechnet werden, daß hierdurch das Stichprobenergebnis beeinflusst wird.

2. Bei den erfaßten Frauen handelt es sich praktisch ausschließlich um Mütter, also Frauen, die mindestens 1 Kind, oft jedoch sogar mehrere Kinder geboren haben. Gegenüber der weiblichen Durchschnittsbevölkerung stellt dies eine systematische Auslese dar; inwieweit ihr eine Bedeutung hinsichtlich einer Verfälschung der Stichprobe zukommt, ist schwer abzuschätzen.

3. Geht man von den Wohnorten der Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung aus, so umfaßt das Einzugsgebiet unseres Materials im wesentlichen die südlich der Donau gelegenen Teile Bayerns und die südlichen Teile von Baden-Württemberg. Unser Material könnte somit als Stichprobe aus der in diesen Gebieten wohnhaften Population P angesehen werden (Stichprobe aus dem süddeutschen Raum). Es erhebt sich jedoch die Frage, inwieweit diese Stichprobe hinsichtlich der regionalen Gliederung der Herkunftsorte der Probanden als eine einfache Zufallsstichprobe aus diesem Gebiet angesehen werden kann.

Dies ist sicher nicht der Fall: Die Häufigkeit, mit welcher die Gerichte die in ihren Bezirken anfallenden Gutachtenfälle unserem Institut zur Bearbeitung übergeben, ist bei den einzelnen Gerichten sehr unterschiedlich. Als Folge hiervon weist unsere Stichprobe «Klumpen» (clusters) auf; einzelne Teilgebiete des von uns erfassten Raumes sind in ihr überdurchschnittlich häufig, andere Teilgebiete selten bzw. überhaupt nicht vertreten. Die in unserer Stichprobe beobachteten Häufigkeiten der MNS-Typen weisen somit notwendig eine Schiefe (bias) in Richtung auf die Häufigkeiten innerhalb der Gerichtsbezirke auf, aus denen uns eine erhöhte Rate an Gutachtenfällen zugeht.



Dieser Sachverhalt wäre ohne Bedeutung, wenn die Häufigkeiten der MNS-Typen im süddeutschen Raum *keine* regionalen Unterschiede aufweisen würden. Die Untersuchung der regionalen Verteilung der Häufigkeiten anderer Merkmale in diesem Gebiet (ABO-System: *Schwarzfischer*, 1958 und 1959, sowie 1960 MN-System; Augenfarben: *Zieglmayer*, 1958, sowie *Zieglmayer und Liebrich*, 1959; Haptoglobinsystem: *Baitsch und Liebrich*, 1961) hat jedoch gezeigt, daß eine solche Annahme in keiner Weise gerechtfertigt ist. Insbesondere die von *Schwarzfischer* (1960) bemerkte regionale Gliederung der Häufigkeit der MN-Typen innerhalb der bayerischen Regierungsbezirke Schwaben, Oberbayern und Niederbayern rechtfertigt es, auf analoge regionale Unterschiede in der Häufigkeit der MNS-Typen zu schließen. Prinzipiell wäre es möglich gewesen, durch regionale «Schichtung» unseres Materials diesen Effekt zu erfassen und auszuschalten; bei dem für solche Untersuchungen jedoch geringen Stichprobenumfang wäre ein solches Vorgehen wenig sinnvoll gewesen.

### 3. Ergebnisse

Unsere Stichprobe umfaßt 1304 Probanden, deren Reaktionstypus gegenüber den Seren Anti-M, Anti-N und Anti-S bestimmt wurde. Innerhalb dieser Stichprobe beobachteten wir die nachstehende Verteilung auf die sechs Reaktionstypen:

MMS.	MM <sub>ss</sub>	MNS.	MN <sub>ss</sub>	NNS.	NN <sub>ss</sub>	Gesamt
259	110	376	281	92	186	1304
(19·9%)	(8·4%)	(28·8%)	(21·5%)	(7·1%)	(14·3%)	

In der ersten Zeile haben wir die absoluten, in der zweiten Zeile die relativen Häufigkeiten angegeben. Die Verteilung der Reaktionstypen S<sup>+</sup> und S<sup>-</sup> innerhalb der M/N-Typen ergibt sich aus der nachstehenden Kontingenztafel; die Erwartungswerte bei Gleichverteilung sind hierin in Klammern angegeben:

	S <sup>+</sup>	S <sup>-</sup>	M/N-Gesamt
MM	259 (205·72)	110 (163·28)	369
MN	376 (366·29)	281 (290·71)	657
NN	92 (154·99)	186 (123·01)	278
S <sup>+</sup> /S <sup>-</sup> -Gesamt	727	577	1304

Hiernach weist innerhalb der «Klasse» NN der Reaktionstypus  $S^+$  ein deutliches Defizit auf, der Reaktionstypus  $S^-$  dagegen wird zu häufig beobachtet. Die Prüfung der Hypothese der Gleichverteilung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ergibt für die Prüfgröße den Wert  $X^2 = 89,617$ ; in der zugehörigen Chi-Quadrat-Prüfverteilung von  $n = 2$  Freiheitsgraden entspricht ihm eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die bedeutend kleiner als 0,1% ist. Die Hypothese der Gleichverteilung ist somit zu verwerfen. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen anderer Autoren überein (s. z.B. *Sanger und Race*, 1947; man beachte jedoch auch *Allison et al.*, 1952).

*Lancaster* (1949, 1950) hat angegeben, wie man die Prüfgröße  $X^2$  in zwei unabhängige, orthogonale Komponenten  $X_1^2$  und  $X_2^2$  additiv so zerlegen kann, daß jede einem Freiheitsgrad von  $X^2$  entspricht. (Wegen einfacher Formeln s. *Kimball* (1954); die dort auf S. 454 unten angegebene Formel enthält einen Druckfehler: Der im Zähler innerhalb der geschweiften Klammer angegebene Faktor  $N$  gehört vor die Klammer.) Die Anwendung dieses Verfahrens auf die obige Kontingenztafel ergibt:

1. Der erste Teilwert  $X_1^2$  entspricht dem Vergleich der Verteilung der Reaktionstypen  $S^+$  und  $S^-$  innerhalb der «Klassen» MM und NN. Er hat den Wert

$$X_1^2 = 88,444.$$

2. Der zweite Teilwert  $X_2^2$  entspricht dem Vergleich der Verteilung von  $S^+/S^-$  innerhalb der «Klasse» MN einerseits und innerhalb der zusammengefaßten «Klassen» MM und NN andererseits. Er besitzt den Wert

$$X_2^2 = 1,173.$$

Diese Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren: Die beobachteten Unterschiede in der Verteilung der Reaktionstypen  $S^+$  und  $S^-$  innerhalb der M/N-Typen beruhen praktisch ausschließlich auf Unterschieden in der Verteilung innerhalb der «Klassen» MM und NN. Bei Zusammenfassung dieser beiden Klassen entspricht die Verteilung von  $S^+/S^-$  innerhalb der neuen Klassen derjenigen in der «Klasse» MN.

Die Schätzung der Allelenhäufigkeiten aus den Ergebnissen unseres Materials führte zu nachstehenden Schätzwerten:

	DeGroot-Li	Maximum-Likelihood
$\hat{p}_{MS}$	$0,2461 \pm 0,0202$	$0,2469 \pm 0,0198$
$\hat{p}_{Ms}$	$0,2888 \pm 0,0210$	$0,2879 \pm 0,0205$
$\hat{p}_{NS}$	$0,0887 \pm 0,0163$	$0,0865 \pm 0,0153$
$\hat{p}_{Ns}$	$0,3764 \pm 0,0222$	$0,3786 \pm 0,0215$

Die angegebenen Vertrauensgrenzen wurden als das 1,96-fache der Streuungen errechnet; die Streuungen selber aus den Varianzen bestimmt. (Für

die Varianzen der M.L.-Schätzungen wurden die in *Boyd* [1955] angegebenen Formeln herangezogen.)

Für die Häufigkeit der «Partial-Allele» *S* und *s* ergaben sich hieraus die Schätzwerte:

	<i>DeGroot-Li</i>	Maximum-Likelihood
$\hat{p}_S$ .	0.3348 $\pm$ 0.0202	0.3334
$\hat{p}_s$ .	0.6652 $\pm$ 0.0202	0.6665

Für die Häufigkeiten der «Partial-Allele» *M* und *N* ergeben beide Methoden die gleichen Schätzwerte:

$\hat{p}_M$ .	0.5349 $\pm$ 0.0191
$\hat{p}_N$ .	0.4651 $\pm$ 0.0191

Die «Güte» der beiden Methoden läßt sich am besten aus der Übereinstimmung zwischen den beobachteten Häufigkeiten  $\hat{x}$  und den unter der Hypothese der Panmixie zu erwartenden Häufigkeiten *E*(*x*) beurteilen.

		Erwartungswerte		X <sup>2</sup> -Teilwerte	
	$\hat{x}$	<i>DeGroot-Li</i>	Maximum-Likelihood	<i>DeGroot-Li</i>	Maximum-Likelihood
MMS.	259	264.34	264.96	0.1077	0.1344
MM <sub>ss</sub>	110	108.75	108.12	0.0143	0.0327
MNS.	376	365.33	364.52	0.3117	0.3617
MN <sub>ss</sub>	281	283.50	284.31	0.0220	0.0385
NNS.	92	97.33	95.19	0.2924	0.1067
NN <sub>ss</sub>	186	184.75	186.90	0.0084	0.0043
				X <sup>2</sup> -Gesamt: 0.7565	0.6783

Beide Prüfgrößen X<sup>2</sup> sind wie Chi-Quadrat von *n* = 2 Freiheitsgraden verteilt; ihre Überschreitungswahrscheinlichkeiten *P* in dieser Prüfverteilung haben die Werte

$$\begin{aligned} \text{DeGroot-Li:} & \quad P = 68.7\% \\ \text{Maximum-Likelihood:} & \quad P = 71.3\%. \end{aligned}$$

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden ist im vorliegenden Falle somit praktisch ohne Belang: Bei *DeGroot und Li* wird die Häufigkeit des Allels L<sup>Ns</sup> gegenüber den M.L.-Schätzungen etwas unterschätzt, diejenige des Allels L<sup>NS</sup> demzufolge überschätzt. Als Folge hiervon beruht der Unterschied zwischen den X<sup>2</sup>-Prüfwerten der beiden Methoden praktisch ausschließlich auf der Differenz zwischen den X<sup>2</sup>-Teilwerten, die zu den «Klassen» NNS. und NN<sub>ss</sub> gehören. Die geringfügigen Unterschiede zwischen den Größen der Vertrauensintervalle der Schätzwerte nach den beiden Methoden sind ohne praktische Bedeutung; in beiden Fällen basieren die Vertrauensintervalle auf Näherungswerten für die Varianzen, über deren Güte nichts bekannt ist. Immerhin ist bemerkenswert, daß, entsprechend der theoretischen Erwartung, die Vertrauensintervalle der M.L.-Schätzungen stets die kleineren sind.



Zusammenfassend kann gesagt werden: Die Methode von *DeGroot und Li* zur Schätzung der Allelenhäufigkeit hat sich an unserem Material als ein Verfahren bewährt, das mit geringem Rechenaufwand zu Schätzungen führt, die praktisch den M.L.-Schätzungen entsprechen. Für die Berechnung der M.L.-Schätzungen selber nach dem in *Boyd* (1954a) angegebenen Iterationsverfahren liefern sie gute Ausgangswerte.

#### 4. Diskussion

Im Hinblick darauf, daß es sich bei unserem Material nur um eine orientierende Übersicht über die Häufigkeit der MNS-Typen im süddeutschen Raum handelt, erübrigt sich eine eingehende Diskussion. Die von uns beobachteten Phänotypen- und Allelenhäufigkeiten sind praktisch mit den von *Race und Sanger* (1958a) mitgeteilten mittleren Häufigkeiten für die englische Population identisch. Auch gegenüber den für andere mitteleuropäische Populationen mitgeteilten Häufigkeiten zeigen unsere Ergebnisse keine wesentlichen Abweichungen; diese waren auch nicht zu erwarten.

Gegenüber den von *Constantoulis und Paidoussis* (1958) mitgeteilten Häufigkeiten für die griechische Bevölkerung zeigen unsere Werte jedoch deutliche Unterschiede: Bei praktisch gleicher Häufigkeit des Allels  $L^{MS}$  sind in der griechischen Population die Häufigkeiten der Allele  $L^M$ s und  $L^N$ s deutlich höher, diejenige des Allels  $L^N$ s deutlich niedriger als die von uns beobachteten Häufigkeiten.

Hinsichtlich des «Partial-Allels»  $s$  liegt eine Untersuchung an 150 Angehörigen der Wiener Bevölkerung durch *Speiser* (1955) vor. Hiernach ergibt sich für die Häufigkeit von  $s$  in der Wiener Bevölkerung der Schätzwert

$$\hat{p}^s = 0.6832 \pm 0.0584.$$

Dieser Wert ist geringfügig höher als der von uns beobachtete, der Unterschied kann jedoch noch durchaus zufälliger Natur sein.

#### Zusammenfassung

Nach grundsätzlichen Erörterungen über Serologie, Genetik und Populationsgenetik des MNS-Blutgruppensystems wurde, an Hand einer Stichprobe von 1304 Personen, über Phänotypen- und Allelenhäufigkeiten im süddeutschen Raum berichtet. Die für diese Häufigkeiten ermittelten Schätzwerte stimmen mit den bisher bekannten Tatsachen über die Verteilung dieser Merkmale in größeren, ungegliederten europäischen Populationen überein.

*Nachtrag bei der Korrektur*

Inzwischen umfaßt unser Material 2605 Fälle, aus denen sich die nachstehenden Schätzwerte für die Phänotypen- und Allelenhäufigkeiten ergeben:

MMS.	MM <sub>ss</sub>	MNS.	MN <sub>ss</sub>	NNS.	NN <sub>ss</sub>	Gesamt
520 (20·0%)	216 (8·3%)	751 (28·8%)	565 (21·7%)	175 (6·7%)	379 (14·5%)	2·605
$\hat{p}^{MS} = 0·2482 \pm 0·0143$				$\hat{p}^{NS} = 0·0847 \pm 0·0114$		
$\hat{p}^{Ms} = 0·2869 \pm 0·0148$				$\hat{p}^{Ns} = 0·3801 \pm 0·0157$		

(Allelenhäufigkeiten nach *DeGroot* und *Li*.)

Durchmischung:  $n = 2$ ;  $X^2 = 1·736$ ;  $40\% < P < 50\%$ .

*Summary*

The authors give a comprehensive survey of the serology, genetics and population genetics of the MNS blood group system. Based on a sample of 1304 unrelated individuals from Southern Germany, the frequencies of the various phenotypes and genes are calculated. The findings are in good agreement with previous studies of other European populations.

*Résumé*

Après avoir exposé les connaissances actuelles sur la sérologie, la génétique et la génétique de population du groupe MNS, les auteurs rapportent le résultat sur 1304 personnes choisies au hasard, en ce qui concerne les fréquences des phénotypes et des allèles dans l'Allemagne du Sud. Ces résultats correspondent à ceux déjà connus pour des populations européennes.

## LITERATUR

- Allison, A.C.; Hartmann, O.; Brendemoen, O.J. and Mourant, A.E.*: The blood groups of the Norwegian Lapps. *Acta path. microbiol. scand.* 31: 334-338 (1952).  
*Baitsch, H. und Liebrich, K.G.*: Die Haptoglobintypen. Methodik ihrer Bestimmung; Allelenhäufigkeiten in einigen Stichproben. 2 Mitteilungen. *Blut* 7, 69-96 (1961).

- Bodart, F. und Speiser, P.*: Über einen Antikörper gegen das erbliche Blutkörperchenmerkmal S, vergesellschaftet mit Wärme-Autoantikörpern bei einer erworbenen hämolytischen Anämie. *Blut* 1: 189-190 (1955).
- Boyd, W. C.*: Estimation of gene frequencies from MNS data. *Science* 118: 756 (1953). – a) Maximum likelihood method for estimation of gene frequencies from MNS data. *Amer. J. hum. Genet.* 6: 1–10 (1954). – b) Shortened maximum likelihood estimation of Rh gene frequencies *Amer. J. hum. Genet.* 6: 303–318 (1954). – Korrektur zu (1954, a). *Amer. J. hum. Genet.* 7: 444–445 (1955). – a) Variances of gene frequencies estimates. *Amer. J. hum. Genet.* 8: 24–38 (1956). – b) The «accuracy» of estimates of MNS gene frequencies. *Acta Genet. med., Roma* 5: 234–237 (1956).
- Ceppellini, R.; Siniscalco, M. and Smith, C. A. B.*: The estimation of gene frequencies in a random-mating population. *Ann. hum. Genet.* 20: 97–115 (1955).
- Collins, J. O.; Sanger, R.; Allen, F. H. jr. and Race, R. R.*: Nine blood-group antibodies in a single serum after multiple transfusions. *Brit. med. J.* i: 1297–1299 (1950).
- Constantoulis, N. C.; Paidoussis, M. and Dunsford, I.*: A naturally occurring anti-S agglutinin. *Vox Sang.* 5: 143–144 (1955).
- Constantoulis, N. C. and Paidoussis, M.*: The distribution of ABO, MNS and Rh blood groups in Greece. *Vox Sang.* 3: 145–154 (1958).
- Coombs, H. J.; Ikin, W.; Mourant, A. E. and Plaut, G.*: Agglutinin anti-S in human serum. *Brit. med. J.* i: 109–111 (1951).
- Cutbush, M. and Mollison, P. L.*: Haemolytic transfusion reaction due to anti-S. *Lancet* ii: 102–103 (1949).
- DeGroot, M. H.*: The covariance structure of maximum likelihood gene frequency estimates for the MNS system. *Amer. J. hum. Genet.* 8: 229–235 (1956).
- DeGroot, M. H. and Li, C. C.*: Simplified method of estimating the MNS gene frequencies. *Ann. hum. Genet.* 24: 109–115 (1960).
- Fisher, R. A.*: The fitting of gene frequencies to data on rhesus reactions. *Ann. Eugen., Lond.* 13: 150–155 (1946).
- Fudenberg, H. and Allen, F. H., jr.*: The blood group antibody anti-s. A third example. *Vox Sang.* 2: 134–137 (1957).
- Giblett, E.; Chase, J. and Crealok, F. W.*: A fatal case of hemolytic disease of the newborn due to the forth example of the blood group antibody, anti-s. *Amer. J. clin. Path.* (1958); zit. n. *Race und Sanger* (1958).
- Greenwalt, T. J.; Sasaki, T.; Sanger, R.; Sneath, J. and Race, R. R.*: An allele of the S(s) blood group genes. *Proc. nat. Acad. Sci., Wash.* 40: 1126–1129 (1954).
- Hackel, E.*: Elution of anti-U from SS and ss cells. *Vox Sang.* 3: 92–93 (1958).
- Hässig, A. und Leya, A.*: Über das Auftreten von Begleitantikörpern gegen die Blutfaktoren M und S im Verlaufe einer Rhesusimmunisierung. *Klin. Wschr.* 31: 31 (1953).
- Hardy, G. H.*: Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 28: 49–50 (1908).
- Kimball, A. W.*: Short-cut formulas for the exact partition of  $\chi^2$  in contingency tables. *Biometrics* 10: 452–458 (1954).
- Kout, M.*: Bestimmung der Blutgruppen A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>BO, MNS, P, Rh/Hr, Kell und Duffy<sup>a</sup> in der Prager Bevölkerung. *Blut* 5: 205–208 (1959).
- Lacaz, C. da S.; Ferreira, H. C. e Mellone, O.*; *Ann. Paul. Med. Cir.* 43: 319–323 (1947); zit. n. *Speiser* (1955).
- Lancaster, H. O.*: The derivation and partition of  $\chi^2$  in certain discret distributions. *Bio-*



- metrika 36: 117–129 (1949). – The exact partition of  $\chi^2$  and its application to the problem of the pooling of small expectations. *Biometrika* 37: 267–270 (1950).
- Levine, P.; Kuhmichel, A. B.; Wigod, M. and Koch, E.: A new blood factor, s, allelic to S. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* 78: 218–220 (1951).
- Levine, P.; Ferraro, L. R. and Koch, E.: Hemolytic disease of the newborn due to anti-S. A case report with a review of 12 anti-S sera cited in the literature. *Blood* 7: 1030–1037 (1952).
- Li, C. C.: Some methods of studying human genetics. *Meth. med. Res.* 6: 1–38 (1954). – *Population Genetics*. (University of Chicago Press, Chicago 1955).
- van Loghem, J. J.; v. d. Hart, M. and Cornelis, J.: A new example of the anti-S agglutinin. *Brit. med. J.* ii: 1383–1384 (1951).
- Mollison, P. L.: *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1951).
- Mourant, A. E.: *The Distribution of the Human Blood Groups*, (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1954).
- Neel, J. V. and Hanig, M.: The inheritance and frequency of the MNS factors in American Negro. *Genetics* 36: 84–92 (1951).
- Neel, J. V. and Schull, W. J.: *Human Heredity*. (University of Chicago Press, Chicago 1954).
- O'Riordan, J. and Cann, J.: Potent anti-s in pregnancy. *Vox Sang.* 4: 242–246 (1959).
- Pfändler, U. et Cottet, P.: Une souche du Sugnens (Vaud), atteinte d'une dysplasie osseuse et unguéale héréditaire. Démonstration de linkage de facteurs. *Schweiz. Med. Wschr.* 81: 196–200 (1951).
- Pickles, M. M.: A further example of the anti-S agglutinin. *Nature, Lond.* 162: 66 (1948).
- Race, R. R.; Sanger, R.; Lawler, D. and Bertinshaw, D.: The inheritance of the MNS blood groups: a second series of families. *Heredity* 3: 205–213 (1949).
- Race, R. R.; Holt, A.; Goriuss, J. et Bessis, M.: Une agglutinine anti-S a la suite des transfusions répétées. *C. R. Soc. Biol.* 143: 980–981 (1949).
- Race, R. R.; Sanger, R. und Thompson, J. S.: Unveröffentlichte Untersuchung von 46 englischen Familien mit Anti-S und Anti-s (1953); zit. n. *Race und Sanger* (1958).
- Race, R. R.; Sanger, R. und Moores, P.: Unveröffentlichte Untersuchung von 117 englischen Familien mit anti-S (1957); zit. n. *Race und Sanger* (1958).
- Race, R. R. and Sanger, R.: *Blood Groups in Man*, 3. Auflage. (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1958). – Inheritance of blood groups. *Brit. med. Bull.* 15: 99–109 (1959).
- Renwick, J. H. and Lawler, S. D.: Genetical linkage between the ABO and nail-patella loci. *Ann. hum. Genet.* 19: 312–331 (1955).
- Sanger, R. and Race, R. R.: Subdivisions of the MN blood groups in man. *Nature, Lond.* 160: 505 (1947).
- Sanger, R.; Race, R. R.; Walsh, R. J. and Montgomery, C.: An antibody which subdivides the human MN blood groups. *Heredity* 2: 131–139 (1948).
- Sanger, R.: The MNS blood groups of Australian aborigines and New Guinea natives. *Nature, Lond.* 165: 939 (1950).
- Sanger, R. and Race, R. R.: The MNS blood group system. *Amer. J. hum. Genet.* 3: 332–343 (1951).
- Sanger, R.; Race, R. R.; Rosenfield, R. E. and Vogel, P.: A serum containing anti-s and anti-Jk<sup>b</sup>. *Vox Sang.* 3: 71 (1953).
- Sanger, R.; Race, R. R.; Greenwalt, T. J. and Sasaki, T.: The S, s and S<sup>u</sup> blood group genes in American negroes. *Vox Sang.* 5: 73–81 (1955).

- Schwarzfischer, F.*: Die regionalen Unterschiede der Blutgruppenfrequenzen in Schwaben und Oberbayern. Homo, Ber. 6. Tagung d. Dtsch. Ges. Anthropol., 253–256 (1958). – Populationsgenetische Untersuchungen zur Frage regionaler Unterschiede in der Verteilung der Blutgruppen ABO in Südbayern. Naturw. Diss. (München 1959). – Untersuchungen zur Sero-Anthropologie Bayerns. Habilitationsschrift (München 1960).
- Simmons, R. T.*: Als persönliche Mitteilung (1957) zitiert bei *O’Riordan und Cann* (1959).
- Smith, C. A. B.*: Counting methods in genetical statistics. Ann. hum. Genet. 21: 254–276 (1957).
- Speiser, P.*: Das Blutkörperchenmerkmal-System S-s. Blut 1: 185–188 (1955).
- Steinberg, A. G.; Shwachman, H.; Allen, F. H., jr. and Dooley, R. R.*: Linkage studies with cystic fibrosis of the pancreas. Amer. J. hum. Genet. 8: 162–176 (1956).
- Steinberg, A. G. and Morton, N. E.*: Sequential test for linkage between cystic fibrosis of the pancreas and the MNS locus. Amer. J. hum. Genet. 8: 177–189 (1956).
- Vogel, P. und Rosenfield, R. E.*: Als persönliche Mitteilung (1950) zitiert bei *Race und Sanger* (1958).
- Walsh, R. J. and Montgomery, C. M.*: A new human iso-agglutinin subdividing the MN blood groups. Nature, Lond. 160: 504–505 (1947).
- Weinberg, W.*: Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. Jber. Verein vaterl. Naturk. in Württemberg 64: 368–382 (1908).
- Wiener, A. S.*: Heredity of the MNS-blood types. Theoretico-statistical considerations. Amer. J. hum. Genet. 4: 37–53 (1952). – Serology, genetics and nomenclature of the MNS-types. Acta Genet. med., Roma 3: 314–321 (1954). – Limitations in the accuracy of estimates of blood group gene frequencies. Acta Genet. med., Roma 6: 95–102 (1957).
- Wiener, A. S.; Unger, L. J. and Gordon, E. B.*: Fatal hemolytic transfusion reaction caused by sensitization to a new blood factor U. J. amer. med. Ass. 153: 1444–1446 (1953).
- Wiener, A. S.; Unger, L. J. and Cohen, L.*: Distribution and heredity of blood factor U. Science 119: 734–735 (1954).
- Zieglmayer, G.*: Regionale Augenfarbenverteilung in Ober- und Niederbayern Homo. Ber. 6. Tagung Dtsch. Ges. Anthropol., 256–259 (1958).
- Zieglmayer, G. und Liebrich, K. G.*: Statistische Untersuchungen zur Augenfarbenverteilung im südbayerischen Raum unter Anwendung der nach *Anscombe* modifizierten Winkeltransformation. Acta genet. 9: 133–148 (1959).

Adresse der Autoren: Priv.-Doz. Dr. Dr. F. Schwarzfischer und K. G. Liebrich, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München, Richard-Wagner-Strasse 10/1, München 2 (Deutschland)

From the Department of General Hygiene, National Institute of Public Health, the Department of Hygiene, Karolinska Institutet, Stockholm, and the Department of Psychiatry, University of Lund, Sweden

## STUDIES ON SIMILARITY DIAGNOSIS IN TWINS WITH THE AID OF MAILED QUESTIONNAIRES<sup>1</sup>

By R. CEDERLÖF, L. FRIBERG, E. JONSSON and L. KAIJ

The twin method has been applied in various fields of medicine, but has hitherto found comparatively little use in epidemiological investigations. One reason for this is obvious: epidemiological research must be founded on large groups of representative individuals. Another reason is the difficulties of obtaining zygosity diagnoses of thousands of twin-pairs. This report presents a new approach to this problem and gives an account of the reliability of similarity diagnoses based on mailed questionnaires.

At the Department of Hygiene at Karolinska Institutet and the National Institute of Public Health the twin method will be applied in an epidemiological study of mortality among groups of twins with different exposure to environmental factors, such as tobacco smoke and air pollution.

Sweden is one of the very few countries where a fully representative twin registry of all ages can be obtained. Birth records from the middle of the 19<sup>th</sup> century and up to now are kept at the Central Bureau of Statistics, and it is possible via records of migration to follow up any individual from his birth place and to his actual place of living, or – if he is dead – to the parish where he died. The total number of like-sex twins born in the years 1886–1925 (age-groups that are of a special interest for the above-mentioned study), is about 48 000 pairs, of whom about 7000 monozygotic and about 12 000 dizygotic pairs can be expected to be still living to this day, in unbroken pairs. These numbers are not very large for an epidemiological study and it was, therefore, considered necessary to include all living pairs in the registry.

The procedure of obtaining current addresses of the twins does not offer

---

<sup>1</sup> This work has been supported by grants from the Medical Advisory Council of the Swedish Tobacco Company and from the Swedish Medical Research Council.



any but technical and administrative problems. The vital point is to find a method of zygosity diagnosis that, within acceptable limits of accuracy, can be applied at reasonable costs.

Zygosity determination on the basis of blood and serum examinations renders very reliable results and has, therefore, also been preferred by most investigators dealing with relatively small twin materials, where even slight diagnostic errors might jeopardize the conclusions. It has been estimated that 98% of all dizygotic twins will be recognized with the aid of the ten most common serological systems (*Juel-Nielsen, Nielsen and Hauge*, 1958). The theoretical and practical implications of the method have been laid down by many authors (*Stocks*, 1930; *Essen-Möller*, 1941; *Smith and Penrose*, 1954; *Sutton, Clark and Schull*, 1955; *Juel-Nielsen, Nielsen and Hauge*, 1958, *Dencker, Hauge, Kaij and Nielsen*, 1961). – Also the polysymptomatic similarity diagnosis according to *Siemens*, based on anthropological characteristics, is looked upon as very reliable. The modification by *Essen-Möller* (1941) involves measurement of 15 independent traits, however, and must be regarded as no more suitable for mass-examinations than is the serological method.

The possibility to utilize a cursory inspection of the twins' likeness, or to question them – or their relatives – about their own opinion as to identity or fraternity has hitherto been considered only to a very small extent. There are, however, a few investigations in which the attempts to diagnose the zygosity on the basis of other criteria than blood-grouping and anthropological measurements have given promising results.

In 1941 *Essen-Möller*, after having told the parents of the twins – or their relatives – some facts about the differences between identical and fraternal twins, asked the parents or other relatives for their opinion on the zygosity of the pair in question. In this way 124 like-sex twin-pairs were "diagnosed". In 98% of those who were guessed to be monozygotic the probability of monozygosity was greater than 95% according to the anthropological method; among those who were labelled as dizygotic, 83% were serologically discordant.

In an investigation of 160 like-sex twin-pairs among school children *Norinder* (1948) used both an anthropological and a questionnaire method. The questionnaires were sent to the teachers asking for their opinion on likeness and differences between the twins of each pair. The results of the questionnaire method were compared with those of the anthropological method and the author reports that only 4 or 5 pairs – that is 2–3% – were erroneously judged by the teachers.

Husén (1953) asked some psychologists to form an opinion on the zygosity of 50 male twin-pairs and then made a thorough examination of them with the aid of anthropological and serological methods. The psychologists diagnosed 21 pairs as monozygotic and 21 pairs as dizygotic and did not form any opinion on the remaining 8. One of the "monozygotic" pairs proved to be dizygotic; the preliminary "dizygotic" group contained three monozygotic pairs.

All these studies suggest a possibility of using simpler forms of zygosity diagnosis than serological and anthropological methods. None of the methods, however, could be used directly for our purposes. Thus two of the investigations presuppose a personal contact between the researcher and the twins. The *Norinder* study certainly used questionnaires, but dealt with skilled teachers who could observe the twins directly.

### *Own Investigations*

The present investigation was performed along the following lines: A special questionnaire was made out and sent out to a material of 600 like-sex twin-pairs. One third of these were selected for blood examinations comprising 5 independent systems. On the basis of the obtained replies and the serological diagnosis certain simple criteria could be set up to discriminate between identical and fraternal twins.

#### *Questionnaire and communication procedure*

The questionnaire contained three parts. The first dealt with identification (name, sex, age, residence), occupation and marital status. The second part contained questions about smoking habits and is of no interest in this report. The third part (Appendix 1) comprised questions with direct reference to the diagnostic purpose. The questions are very few and selected partly on *a priori* grounds and partly on the basis of preliminary experiments on small groups of twins using questionnaires with alternative questions and alternative wordings of the same question. Great care was exercised in designing the forms, since surveyability, comprehensibility and the number of questions included are known to have a great influence on the readiness and willingness to reply.

The questionnaire was mailed together with an introductory letter aimed to explain the reason for the investigation and why it was necessary that every individual should return his questionnaire as soon as possible. Also in this great care was exercised as to the wording of the letter, and

to give strict scientific arguments about the necessity of research for the sake of the public health.

Only three days after the first communication a second letter was sent to all those twins that had not yet returned their forms – that is the great majority of them. This letter contained an excuse for the rather early reminder, but explained this with reference to the urgent need of rapid results of the actual investigation. This follow-up shall not be omitted as it has an obvious effect not only on the ultimate reply rate but also on the total time needed for the investigation. – After a fortnight a second follow-up was mailed, containing a reminding letter and a new copy of the questionnaire.

### *Blood examinations*

The blood examinations comprised 5 independent systems, viz.  $A_1A_2B_0$ , MN, rhesus (determined by anti-C, anti-D, anti-E, anti-c and anti-e), haptoglobin and on those twins that were concordant in the first four systems also the Gm-serum system. All determinations were performed in accordance with the standard procedure at the laboratories in question<sup>1)</sup>. The median probability of concordant pairs being monozygous was estimated at about 96%.

### *Population, sample and response rate*

At the time when the present investigation started, the above-mentioned twin-registry was not complete. It contained addresses of those twins only that still lived in their native county – that is about 45% of all unbroken pairs in the age-groups in question. Certainly a sampling from this part of the twin-population would bring about a bias in representativity. It was considered as more unsatisfactory, however, to delay the investigation of the questionnaire diagnosis until the registry was completed, than to accept the consequences of this bias. To arrive at a simple diagnostic procedure was of course of fundamental importance for the research programme as a whole and might even be decisive for the continuation of the efforts to get the registry completed.

Thus the questionnaires were mailed to the representatives of the population at hand. Two areas in the southwestern part of Sweden were

<sup>1)</sup> The blood examinations as to AB<sub>0</sub>, MN, rhesus and haptoglobin were performed at the Institute for Medical Genetics, University of Uppsala, under the supervision of Docent L. Beckman, Ph.D. The Gm-determination was performed by Professor R. Grubb, M.D., the Department of Bacteriology, University of Lund.



chosen, namely a big city (Gothenburg) and a county that was urbanized to a relatively small extent (the county of Älvsborg). All like-sex twins, aged 35–75, who were born and still living as unbroken pairs in these areas were included in the sample. After three weeks 91.4% of the individuals or 86.8% of the pairs had returned their forms. Out of these a number of 200 pairs were sampled within four strata, defined with respect to intra-pair differences as to residence (Table 1).

Table 1

Number of twins in different strata

Both twins living in the same big city	80
Both twins living in the same country district	40
One twin living in a provincial town, the other living in a country district	40
One twin living in one country district, the other living in another	40

The reason for this stratification was to investigate if the response pattern or willingness to reply differed between twin-pairs, in which the twins lived close together (in the same town or country district) and twin-pairs where the twins lived more apart.

The twins sampled in this way were asked to cooperate further in the investigation by allowing blood-samples to be taken for a serological zygosity diagnosis. Out of the selected 200 pairs, one or both twins were not accessible in 18 cases. (For practical reasons the collection of the blood-samples was performed during a period of only 10 days.) In twelve other cases one or both of the twins refused to cooperate. Altogether 30 twin-pairs (15%) were lost in this way; to get the desired total of 200 pairs they were substituted, however, by others from the same stratum.

#### *Evaluation of the questionnaire method of diagnosis*

Without support of earlier empirical investigations by means of questionnaires it was impossible to advance a formal *a priori* hypothesis as to which criterion or criteria would be the most powerful for the purpose of distinguishing between monozygotic and dizygotic twins. Each question, therefore, had to be studied separately. In doing this it was evident that the questions regarding special signs and colour of eyes and hair proved to

be of little significance. Therefore, those questions will not be commented upon. The total results of the investigation are, however, presented in Appendix 2.

The elaboration of the results was carried out solely on the basis of the replies to the two questions about *confusion* and *similarity* of the twins. The first aim was to study the possibility of diagnosing monozygosity, and the second to determine which of the remaining pairs of twins might be classed as dizygotic according to the reply pattern.

#### *Diagnosis of monozygosity*

*Alternative I.* If the criterion of a monozygosity diagnosis was the demand that *both* twins should have been mixed up *and also* should have considered themselves "as like as two peas", there were 44 pairs classified as monozygotic. The diagnosis was in agreement with the results of the blood group determination. Only half the number of serologically concordant cases was found, however, in this group.

*Alternative II.* If the fact that *both* twins of a pair had stated that they had been mistaken for each other *or* that they considered themselves "as like as two peas" was accepted as sufficient indication of monozygosity, 73 pairs had to be placed in the monozygotic group. In all these cases except one the diagnosis agreed with the results from the blood group determination. According to Alternative II 82% of the serologically concordant pairs were diagnosed as monozygotic.

*Alternative III.* Practically the same result was obtained if the physical similarity of the twins – "as like as two peas" – was made the sole criterion of monozygosity; 72 of the 73 pairs were then classed as monozygotic leaving one pair wrongly diagnosed.

The results from the three Alternatives are presented in Table 2.

#### *Diagnosis of dizygosity*

If it was demanded for the diagnosis of dizygosity that *both* twins of a pair should have declared themselves to be "not mixed up" *as well as* "of ordinary family likeness", 108 pairs were classed as dizygotic. In 92% of the cases the diagnosis agreed with the results of the blood group determination. In this way 88% of the total number of pairs discordant according to the blood grouping were classed as dizygotic.

The reply pattern concerning the 19 pairs remaining after the sorting out of these 108 pairs as well as of those 73 pairs who were monozygotic according to Alternative II, has been subjected to a closer examination. In

Table 2

Reliability of Monozygosity Diagnosis according to the Questionnaire Method

Alternative Reply Pattern		Serological diagnosis		Per cent of total number of serologically diagnosed MZ
		MZ	DZ	
Alt. I	Both twins replying "as like as two peas" and "mixed up"	44	0	50
Alt. II	Both twins replying "as like as two peas" or "mixed up"	72	1	82
Alt. III	Both twins replying "as like as two peas" irrespective of "mixed up"	71	1	81

9 of the 19 pairs the twins had given contradictory information in their replies to one or both questions. The questionnaire thus gave no guidance as to their zygosity. Of the 10 other pairs none had given contradictory information. In 6 of these one of the twins had left one question out. In one case one of the twins had left both questions unanswered.

As for the 10 pairs who had given incomplete answers at least three suggestions may be made:

*Alternative A:* to classify them all as "uncertain" (one unanswered question should always be regarded as unsatisfactory).

*Alternative B:* to classify those who had left one question out as dizygotic and the remaining as "uncertain" (two answers only should not be considered sufficient for a diagnosis).

*Alternative C:* to classify all these twin pairs as dizygotic (nothing speaking against dizygosity).

Table 3 shows the number of dizygotic twins obtained according to the three different Alternatives.

#### *Incidence of monozygosity within different strata*

The number of monozygotic twins was considerably greater within strata I and II (twins living close to each other) than within strata III and IV (twins living far apart), viz. 50, 53, 38 and 30% respectively.

#### *Uncertain cases within different strata*

Pairs of twins impossible to diagnose either as monozygotic (according



*Table 3*  
Reliability of Dizygosity Diagnosis according to the Questionnaire Method

Alternative Reply Patterns		Serological diagnosis		Per cent of total number of serolo- gically diagnosed
		MZ	DZ	DZ
Alt. A	Both twins replying "only family likeness" <i>and</i> "not mixed up"	9	99	88
Alt. B	The foregoing (Alt. A) <i>and</i> "one question left unanswered by one of the twins"	10	104	93
Alt. C	The foregoing (Alt. A) <i>and</i> "one or both twins left one or both questions unanswered"	12	106	95

to Alternative II) or as dizygotic (according to Alternative A) on account of contradictory or no answers were on the whole distributed evenly over all strata.

### *Comments*

The investigation showed that reliable information could be obtained as regards the zygosity of twins by means of questionnaires presenting only a few simple questions. The reply rate – 91% of the twins, equalling 86% of the pairs – was considered good and higher than the rate usually expected in investigations carried out via mailed enquiries however well planned.

The diagnosis of monozygosity, in particular, could be proved with a high level of accuracy. In the present material the diagnosis was correct in no less than 98% of the cases when solely based on the replies to the question regarding the similarity of the twins – "as like as two peas" –, provided that the answers from both twins were concordant. One single case may be mentioned in which the method of enquiry and the agreed criteria gave a misleading result. In this case the information was given that one twin was taller than the other. It may therefore be discussed whether this pair of twins ought to have been placed in the dizygotic group or at any rate in the group labelled "uncertain".

The fact that the diagnosis of monozygosity was correct to nearly a 100% does not imply that all the serologically monozygotic pairs were disclosed by the questionnaire method. In the present material about 18%

of them were missed. It is likely, however, that some of them really were dizygotic. The mean probability of monozygosity according to the blood grouping was high but, after all, not more than 0.96. It may also be discussed whether, in epidemiological investigations, it is a pure disadvantage to have missed out some monozygotic twins. It is of course desirable to obtain as homogenous a group as possible but it would seem likely that the twins who were missed out, were missed just because of their less obvious similarity.

The diagnosis of dizygosity could be satisfactory made by means of simple criteria. In 92% of the pairs the results of the questionnaire method equalled the serological results obtained. A rest group in which no diagnosis could be made and which was, therefore, labelled as "uncertain", constituted 9.5% of the total material. If a slightly lower level of probability is accepted for the diagnosis of dizygosity, the group "uncertain" may be reduced to about 4.5% of the total material.

A few words will have to be said about the representativity of the material. No doubt it is not representative of the total number of twins in the country, mainly because the investigation only dealt with such pairs as had remained resident in a fairly limited area since their birth. The distribution of monozygotic and dizygotic twins in different strata proved to be essentially different from the distribution expected in a material selected at random. Also in the case of twins living far apart and thus keeping the least mutual contact, the questionnaire method proved to be of good reliability. The insufficient representativity does not seem to be a fundamental source of error in the evaluation of the questionnaire method.

### *Summary*

Questionnaires with questions regarding the similarity and confusion of twins were sent to 200 pairs of twins of the same sex between 35 and 75 years of age and resident within a limited area of south-west Sweden. Replies were received from 91% of the twins, equalling 86% of the pairs. Blood group determinations were made according to grouping systems  $A_1A_2B0$ , MN, rhesus, haptoglobin and Gm. The mean probability of monozygosity in concordant pairs was 0.96.

Based on the answers to one of the questions only ("When growing up, were you and your twin 'as like as two peas' or of ordinary family likeness only?") the diagnosis of monozygosity was correct in 71 cases out of 72. In this way 81% of the total number of twin pairs serologically concordant

were diagnosed as monozygotic. When elaborating also the answers to a second question ("Were you and your twin mixed up as children by parents, brothers and sisters or teachers?") the obtained result was a correct diagnosis of monozygosity in 72 cases out of 73.

On the basis of the above-mentioned questions the diagnosis of dizygosity was correct in 99 cases out of 108. In this way 88% of the total number of serologically discordant twin pairs were diagnosed as dizygotic.

A rest group of 19 pairs was obtained in which no diagnosis could be made by means of the questionnaire.

### *Zusammenfassung*

Fragebogen mit Fragen über Ähnlichkeit und Verwechslung von Zwillingen wurden an 200 zwischen 35 und 75 Jahre alte gleichgeschlechtliche Zwillingspaare geschickt, die in einem abgegrenzten Gebiet Südschwedens wohnten. Von 91% der Zwillinge, d. h. 86% der Paare, gingen Antworten ein. Folgende Blutgruppen und Varianten wurden bestimmt: A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>BO, MN, Rh, Haptoglobin und Gm. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit der Eineiigkeit in konkordanten Paaren betrug 0,96.

Allein auf Grund der Antworten auf eine der Fragen («Waren Sie und Ihr Zwilling sich in der Kindheit so ähnlich wie zwei Erbsen, oder zeigten Sie nur gewöhnliche Familienähnlichkeit?») erwies sich die Diagnose der Eineiigkeit bei 71 von 72 Fällen als richtig. Auf diese Art konnten 81% aller serologisch konkordanten Zwillingspaare als eineiig diagnostiziert werden. Die Auswertung der Antworten auf eine zweite Frage («Wurden Sie und Ihr Zwilling von Ihren Eltern, Geschwistern und Lehrern verwechselt?») erbrachte die richtige Diagnose der Eineiigkeit bei 72 von 73 Fällen.

Auf Grund der oben genannten Fragen bestätigte sich die Diagnose der Zweieiigkeit in 99 von 108 Fällen. Somit konnten 88% der Gesamtzahl serologisch diskordanter Zwillingspaare als zweieiig diagnostiziert werden. Bei 19 restlichen Paaren konnte mit Hilfe der Fragebogen keine Diagnose gestellt werden.

### *Résumé*

Des questionnaires concernant la similitude et la confusion entre jumeaux ont été envoyés à 200 paires de jumeaux du même sexe entre 35 et 75 ans, habitant dans une zone limitée du sud-ouest de la Suède. 91% ont répondu, ce qui correspond à 86% des paires. Des examens sanguins ont été fait



pour les groupes  $A_1A_2B0$ , MN, rhésus, haptoglobine et Gm. La probabilité moyenne de la monozygotie chez les paires concordantes était de 0,96.

En se basant sur les réponses à un des questionnaires («Pendant la croissance, étiez-vous, vous et votre jumeau, semblables à deux petits pois ou seulement semblables normalement à des frères et sœurs ?») le diagnostic de monozygotie était juste chez 71 des 72 cas.

De cette manière, 81% du nombre des jumeaux sérologiquement concordants ont été diagnostiqués comme univitellins. En tenant compte de la réponse à la deuxième question (Est-ce que vous et votre jumeau ont été confondus par vos parents, frères et sœurs, ou professeurs ?) le résultat obtenu était correct dans les sens du diagnostic d'une monozygotie dans 72 sur 73 cas.

En se basant sur les deux questions, le diagnostic de dizygotie était correct dans 99 cas sur 108. De cette façon, 88% du nombre total des paires sérologiques discordantes ont été diagnostiqués comme bivitellins.

Dans 19 cas seulement, un diagnostic n'a pas été possible en se basant sur le questionnaire.

#### REFERENCES

- Dencker, S.; Hauge, M.; Kaij, L. and Nielsen, A.: The use of blood groups and anthropological traits in determination of the zygosity of twins. *Acta genet.* 11: 265-285 (1961).  
Essen-Möller, E.: Empirische Ähnlichkeitsdiagnose bei Zwillingen. *Hereditas* 27: 1 (1941).  
Husén, T.: Tvillingstudier : (Lund 1953).  
Juel-Nielsen, N.; Nielsen, A. and Hauge, M.: On the diagnosis of zygosity in twins and the value of blood groups. *Acta genet.* 8: 256 (1958).  
Norinder, Y.: Twin differences in writing performance (Lund 1948).  
Smith, M. and Penrose, L.S.: Monozygotic and dizygotic twin diagnosis. *Ann. Eug.* 19: 277 (1953/54).  
Stocks, P.: A biometric investigation of twins and their brothers and sisters. *Ann. Eug.* 4: 49 (1930).  
Sutton, H.E.; Clark, P. and Schull, W.: The use of multi-allele genetic characters in the diagnosis of twin zygosity. *Amer. J. hum. Genet.* 7: 180 (1955).

Authors' addresses: Mr. R. Cederlöf, Professor L. Friberg and Dr. E. Jonsson, Statens Institut för Folkhälsan, Stockholm 60; Dr. L. Kaij, Psykiatriska kliniken, Lund (Sweden).

We would like to have informations regarding similarity between you and your twin. Please do not discuss the points with him (her) before answering the questions. Place a cross (×) in the square applicable.

Were you and your twin mixed up as children?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	If "Yes": Who mixed you up?	<input type="checkbox"/> Parents <input type="checkbox"/> Brothers and sisters <input type="checkbox"/> Other people
Was it necessary for your family to use special signs (birth marks, differently coloured ribbons, different clothes etc.) in order to distinguish between you?			
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <p><i>My own</i></p> <p>What colour are your eyes and those of your twin?</p> <input type="checkbox"/> Blue  <input type="checkbox"/> Grey  <input type="checkbox"/> Light brown         </div> <div> <p><i>My twin's</i></p> <p><input type="checkbox"/> Blue  <input type="checkbox"/> Dark brown  <input type="checkbox"/> Grey  <input type="checkbox"/> Other colour  <input type="checkbox"/> Light brown  <input type="checkbox"/> Cannot remember</p> </div> </div>			
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <p><i>My own</i></p> <p>What colour hair had you and your twin as children?</p> <input type="checkbox"/> Blonde  <input type="checkbox"/> Ash blonde  <input type="checkbox"/> Brown         </div> <div> <p><i>My twin's</i></p> <p><input type="checkbox"/> Blonde  <input type="checkbox"/> Black  <input type="checkbox"/> Ash blonde  <input type="checkbox"/> Red  <input type="checkbox"/> Brown  <input type="checkbox"/> Cannot remember</p> </div> </div>			
When growing up, were you and your twin "as like as two peas" or only of ordinary family likeness?			
<input type="checkbox"/> "As like as two peas" <input type="checkbox"/> "Ordinary family likeness" <input type="checkbox"/> "Do not know"			
Until what age did you and your twin live together (with your parents or sharing a home)?			
Have you lived all your life in a big city, small town or a country district?			
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <p>I have lived in</p> <p><input type="checkbox"/> Big city almost all my life  <input type="checkbox"/> Small town almost all my life  <input type="checkbox"/> Country district almost all my life  <input type="checkbox"/> About the same number of years in town and country</p> </div> <div> <p>We lived together until the age of</p> <p>..... years</p> </div> </div>			

We would finally ask you to go through the whole form once again and to check that you have put a cross for your answer to each question and that nothing has been omitted.

*Appendix II*  
Individual results of blood group determinations and replies to questionnaire

I Pair nr	II Twin of pair	III Year of birth	IV Sex	V Blood group		Hp	Rh	Gm		VI "As like as two peas"	VII Mixed up by parents, teachers, etc.	VIII Special signs	IX Colour eyes	X Colour hair
				AB0	MN			a	b					
100	a	1888	female	0	N	2-2	ccDEe	+	+	+	+	—	+	+
	b			0	N	2-2	ccDEe	+	+	+	+	—	+	+
101	a	1888	male	B	MN	2-2	CcDee	+	—	+	+	0	+	+
	b			B	MN	2-2	CcDee	+	—	+	+	—	+	+
102	a	1890	female	A <sub>1</sub>	MN	2-1	ccDEe	+	+	+	+	—	+	+
	b			A <sub>1</sub>	MN	2-1	ccDEe	+	+	+	+	—	+	0
103	a	1891	female	A <sub>2</sub>	MN	2-1	CcDee	+	—	+	+	—	+	+
	b			A <sub>2</sub>	MN	2-1	CcDee	+	—	+	+	—	+	+
104	a	1891	male	A <sub>1</sub>	MN	2-2	CcDee	+	+	+	+	+	+	+
	b			A <sub>1</sub>	MN	2-2	CcDee	+	+	+	+	+	+	+
105	a	1895	female	A <sub>2</sub>	N	2-2	CcDee	+	—	+	+	+	+	+
	b			A <sub>2</sub>	N	2-2	CcDee	+	—	+	+	+	+	+
106	a	1896	male	A <sub>2</sub>	MN	2-2	CcDEe	+	+	+	+	—	+	+
	b			A <sub>2</sub>	MN	2-2	CcDEe	+	+	+	+	+	0	+
107	a	1898	male	A <sub>2</sub>	M	2-1	CcDee	+	—	+	+	+	+	+
	b			A <sub>2</sub>	M	2-1	CcDee	+	—	+	+	+	+	+
108	a	1900	female	A <sub>1</sub>	M	2-1	ccdde	+	+	+	+	+	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	2-1	ccdde	+	+	+	+	+	+	+
109	a	1900	male	0	N	2-1	CCDee	+	+	+	+	+	+	+
	b			0	N	2-1	CCDee	+	+	+	+	+	+	+
110	a	1902	female	A <sub>1</sub>	M	2-2	ccdde	+	+	+	+	0	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	2-2	ccdde	+	+	+	+	+	+	+
111	a	1902	female	0	N	2-1	CcDee	+	+	+	+	—	+	+
	b			0	N	2-1	CcDee	+	+	+	+	—	+	+
112	a	1903	female	0	MN	2-2	ccDEe	—	+	+	+	+	+	+
	b			0	MN	2-2	ccDEe	—	+	+	+	+	+	+



1113	a	1905	female	A <sub>1</sub>	N	CcDee	2-1
1114	b	1906	male	A <sub>1</sub>	N	CcDee	2-1
1115	a	1907	female	0	M	CcDEe	2-1
1116	b	1907	female	A <sub>2</sub>	M	ccDEE	2-1
1117	a	1908	female	0	MN	CcDEe	2-1
1118	b	1909	male	0	MN	CcDEe	2-2
1119	a	1909	female	0	MN	Ccdee	2-1
120	a	1912	female	0	M	ccdde	2-1
121	b	1912	male	0	M	ccdde	2-1
122	a	1912	female	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	1-1
123	a	1912	male	A <sub>1</sub>	M	ccdde	2-2
124	b	1913	female	0	N	CCDee	2-2
125	a	1913	female	A <sub>2</sub>	MN	CcDEe	2-1
126	b	1914	male	0	M	CCDee	2-1
127	a	1914	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDEe	2-2
128	a	1915	female	A <sub>2</sub>	M	CcDee	2-2
129	b	1915	female	A <sub>1</sub>	M	CcDee	2-1

I Pair nr	II Twin of pair	III Year of birth	IV Sex	V Blood group		Hp	Gm		VI "As like as two peas"	VII Mixed up by parents, teachers, etc.	VIII Special signs	IX Colour eyes	X Colour hair
				AB0	MN		a	b					
130	a	1917	female	A <sub>1</sub>	M	ccDEe	+	+	+	+	+	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	ccDEe	+	+	+	+	+	+	+
131	a	1919	female	0	MN	CcDEe			+	+	+	+	+
	b			0	MN	CcDEe			+	+	0	+	+
132	a	1919	male	A <sub>1</sub>	M	CcDee	—	—	+	+	—	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDee	+	+	+	+	—	+	+
133	a	1920	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	+	+	+	+	+	+	+
	b			A <sub>1</sub>	MN	CcDee	+	+	+	+	+	+	+
134	a	1920	male	A <sub>1</sub> B	M	CcDEe	+	+	+	+	+	+	+
	b			A <sub>1</sub> B	M	CcDEe	+	+	+	+	+	+	+
135	a	1920	male	0	N	CcDee	+	+	+	+	—	+	+
	b			0	N	CcDee	+	+	+	+	—	+	+
136	a	1922	male	B	MN	ccdde	+	+	+	+	+	+	+
	b			B	MN	ccdde	+	+	+	+	+	+	+
137	a	1922	female	A <sub>1</sub>	N	CcDee	+	+	+	+	+	+	+
	b			A <sub>1</sub>	N	CcDee	+	+	+	+	+	+	+
138	a	1922	male	A <sub>2</sub>	M	CcDee	+	+	+	+	0	+	+
	b			A <sub>2</sub>	M	CcDee	+	+	+	+	0	+	+
139	a	1923	female	0	M	ccdde	+	+	+	+	—	+	+
	b			0	M	ccdde	+	+	+	+	—	+	+
140	a	1923	male	A <sub>1</sub>	M	CcDee	+	+	+	+	+	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDee	+	+	+	+	+	+	+
141	a	1924	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	—	—	+	+	+	+	+
	b			A <sub>1</sub>	MN	CcDee	—	—	+	+	+	+	+
142	a	1924	female	B	MN	CCDee	—	—	+	+	—	+	+
	b			B	MN	CCDee	—	—	+	+	—	+	+
143	a	1925	female	0	MN	CcDEe	—	—	+	+	0	+	+
	b			0	MN	CcDEe	—	—	+	+	+	+	+

[illegible]





[illegible]

I Pair nr	II Twin of pair	III Year of birth	IV Sex	V Blood group		Hp	Gm		VI "As like as two peas"	VII Mixed up by parents, teachers, etc.	VIII Special signs	IX Colour eyes	X Colour hair
				AB0	MN		a	b					
192	a	1900	female	0	M	ccDEE	+	+	—	—	—	+	+
193	b	1900	male	0	M	ccDEE	+	+	—	—	—	+	+
194	a	1901	female	A <sub>1</sub>	M	CcDEe			—	—	—	+	+
	b			A <sub>2</sub>	MN	CcDEe	+	+	—	—	—	+	+
195	a	1901	male	B	M	Ccdee			—	—	—	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	Ccdee			—	—	—	+	+
196	a	1901	female	A <sub>1</sub>	MN	CCDee			—	—	—	—	—
	b			A <sub>1</sub>	MN	ccdee			—	—	—	—	—
197	a	1902	female	0	MN	CcDee			—	—	0	+	+
	b			0	MN	CcDee			—	—	—	+	+
198	a	1902	male	A <sub>1</sub> B	MN	CcDee			—	—	—	+	+
	b			A <sub>1</sub>	MN	ccDee			—	—	—	+	+
199	a	1902	male	A <sub>2</sub>	MN	ccDee			—	—	—	0	+
	b			A <sub>2</sub>	MN	ccDee	—	—	—	—	—	+	+
200	a	1903	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDee			—	—	—	+	+
	b			0	MN	CCDee			—	—	—	+	+
201	a	1903	female	A <sub>1</sub> B	M	CcDee			—	—	—	+	+
	b			A <sub>1</sub> B	MN	ccdee			—	—	0	+	+
202	a	1904	male	A <sub>2</sub> B	MN	CcDee			—	—	—	+	+
	b			A <sub>2</sub>	MN	CcDee			—	—	—	+	+
203	a	1904	male	A <sub>2</sub>	N	CcDee			—	—	—	+	+
	b			A <sub>2</sub>	MN	CcDee			—	—	—	+	+
204	a	1905	male	A <sub>1</sub>	MN	CCDee			—	—	—	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDEe			—	—	—	+	+
205	a	1905	male	A <sub>1</sub>	MN	CCDee			—	—	—	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	CCDee			—	—	+	+	+



206	a	1905	male	A <sub>1</sub>	M	CCDee	2-1
	b			0	MN	CCDee	2-1
207	a	1906	male	0	N	CcDEe	2-2
	b			A <sub>1</sub>	N	CcDEe	2-2
208	a	1906	female	0	MN	CcDee	2-2
	b			A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-2
209	a	1906	male	B	N	ccDEE	1-1
	b			0	N	ccDEe	1-1
210	a	1907	female	A <sub>1</sub>	N	CcDee	2-1
	b			A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-1
211	a	1907	female	0	N	CcDee	2-2
	b			0	N	CcDee	2-2
212	a	1907	female	A <sub>1</sub>	M	ccdee	2-2
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDee	2-1
213	a	1907	female	A <sub>2</sub>	MN	CcDee	2-1
	b			A <sub>1</sub>	N	CcDee	2-1
214	a	1907	female	A <sub>1</sub>	N	CCDee	2-2
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDee	2-2
215	a	1908	male	A <sub>1</sub> B	MN	CcDee	2-2
	b			A <sub>2</sub>	MN	CcDee	1-1
216	a	1908	male	0	M	CcDee	1-1
	b			A <sub>1</sub>	MN	CcDee	1-1
217	a	1909	female	A <sub>1</sub>	M	CcDee	2-2
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDee	2-2
218	a	1909	male	0	MN	CcDee	2-1
	b			A <sub>1</sub>	N	CcDee	2-1
219	a	1910	male	B	MN	ccDEE	2-2
	b			A <sub>1</sub>	M	ccDEe	2-2
220	a	1910	male	A <sub>1</sub>	N	ccDEe	2-1
	b			0	MN	ccDEe	2-1
221	a	1911	female	0	N	ccDEe	2-1
	b			0	MN	ccDEe	2-2
222	a	1911	male	0	MN	CcDee	2-2
	b			0	MN	ccDEe	2-2

I Pair nr	II Twin of pair	III Year of birth	IV Sex	V Blood group	VI "As like as two peas"		VII Mixed up by parents, teachers, etc.	VIII Special signs	IX Colour eyes	X Colour hair
					AB0	MN				
223	a	1911	male	0	MN	CCDee	2-2		+	+
224	b	1912	female	0	M	ccDEe	2-1		+	+
225	a	1912	female	A <sub>1</sub> B	N	CCDee	2-2		+	+
226	b	1912	male	A <sub>1</sub>	N	CcDee	2-2		+	+
227	a	1912	female	A <sub>2</sub>	MN	CcDee	1-1		+	+
228	b	1912	female	A <sub>2</sub>	MN	CcDee	2-1		+	+
229	a	1913	male	0	MN	ccdde	2-2		+	+
230	b	1914	female	0	N	ccdde	2-1		+	+
231	a	1914	female	A <sub>1</sub>	MN	CCDee	2-2		+	+
232	b	1914	male	0	M	CCDee	2-1		+	+
233	a	1914	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-2		+	+
234	b	1915	male	A <sub>1</sub>	MN	ccdde	2-2		+	+
235	a	1915	female	A <sub>1</sub>	MN	ccdde	2-2		+	+
236	b	1915	male	0	M	ccdde	2-2		+	+

237	a	1915	female	A <sub>2</sub> B	MN	CCDee	2-1
	b			A <sub>2</sub>	MN	CcDEe	2-1
238	a	1915	female	0	MN	ccDEe	1-1
	b			A <sub>1</sub>	N	CcDEe	1-1
239	a	1915	male	0	MN	ccDEe	1-1
	b			B	MN	CcDee	2-1
240	a	1916	female	0	MN	ccdee	2-2
	b			0	MN	ccDEe	2-2
241	a	1916	female	A <sub>1</sub>	MN	CcDEe	2-2
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDee	2-2
242	a	1916	male	A <sub>2</sub> B	M	CcDee	2-1
	b			B	M	CcDEe	2-2
243	a	1916	male	B	M	ccdee	1-1
	b			A <sub>1</sub>	MN	ccdee	1-1
244	a	1917	female	A <sub>1</sub>	MN	CcDEe	2-1
	b			B	M	CcDee	1-1
245	a	1917	female	0	MN	CcDee	1-1
	b			0	MN	CcDEe	1-1
246	a	1917	male	0	N	ccDEe	2-2
	b			A <sub>1</sub>	MN	ccDEe	2-2
247	a	1917	female	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-1
	b			A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-2
248	a	1917	male	0	M	ccDEe	2-1
	b			A <sub>2</sub>	MN	ccDEe	2-1
249	a	1917	female	A <sub>1</sub>	N	ccdee	2-1
	b			A <sub>1</sub>	M	ccdee	2-1
250	a	1917	male	A <sub>1</sub>	MN	ccdee	2-1
	b			A <sub>1</sub>	N	ccdee	2-1
251	a	1917	male	0	MN	CcDee	2-2
	b			0	M	CcDee	2-2
252	a	1918	male	0	MN	CcDEe	2-1
	b			0	M	CcDee	1-1
253	a	1919	female	0	MN	ccdee	2-2
	b			0	MN	CcDee	2-2

I Pair nr	II Twin of pair	III Year of birth	IV Sex	V Blood group	VI "As like as two peas"	VII Mixed up by parents, teachers, etc.	VIII Special signs	IX Colour eyes	X Colour hair
				AB0	MN	Rh	Hp	Gm a	b
254	a	1919	female	0	MN	CcDee	1-1		+
	b			0	MN	CcDee	2-2		+
255	a	1919	male	0	N	CcDee	-		+
	b			0	N	ccdee	2-1		+
256	a	1919	female	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	1-1		-
	b			0	MN	CcDee	2-2		-
257	a	1919	male	0	M	CcDee	2-2		+
	b			0	N	CcDee	2-2		+
258	a	1919	female	0	MN	CcDee	2-1		+
	b			0	M	CcDee	2-1		+
259	a	1919	male	0	M	ccDEe	1-1		+
	b			0	M	CcDee	2-2		0
260	a	1920	male	A <sub>2</sub>	MN	CcDee	2-2		0
	b			A <sub>2</sub>	MN	ccdee	2-2		0
261	a	1920	female	A <sub>1</sub>	MN	CcDEe	2-2		+
	b			A <sub>1</sub>	N	CcDEe	2-2		+
262	a	1920	female	B	MN	CCDee	1-1		+
	b			0	N	CCDee	1-1		+
263	a	1920	male	A <sub>1</sub>	N	CcDee	2-2		-
	b			0	MN	CcDee	2-2		-
264	a	1920	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDEe	2-2		-
	b			0	MN	CcDEe	2-2		0
265	a	1920	male	0	M	CcDEe	1-1		0
	b			0	N	CcDee	2-2		+
266	a	1921	male	0	MN	CCDee	1-1		+
	b			B	MN	CcDee	1-1		+
267	a	1921	female	A <sub>2</sub>	N	ccdee	2-1		+
	b			A <sub>2</sub>	N	CCDee	1-1		+



268	a	1921	male	0	MN	CcDEe	2-2	—	—	—	—	—	0	+	+
	b			A <sub>1</sub>	N	CcDEe	2-1	—	—	—	—	—	0	+	+
269	a	1921	female	A <sub>1</sub>	M	ccDEE	2-2	—	—	—	—	—	—	+	+
	b			0	M	ccDEe	2-1	—	—	—	—	—	—	+	+
270	a	1921	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-1	—	—	—	—	—	0	+	+
	b			A <sub>1</sub> B	MN	CcDee	2-2	—	—	—	—	—	—	+	+
271	a	1921	male	0	MN	CcDee	2-1	—	—	—	—	—	—	+	+
	b			0	MN	CcDee	2-1	—	—	—	—	—	—	+	+
272	a	1923	female	A <sub>2</sub>	MN	CcDee	2-1	—	—	—	—	—	—	+	+
	b			A <sub>2</sub>	MN	CcDee	2-2	—	—	—	—	—	—	+	+
273	a	1923	female	A <sub>1</sub>	MN	CCDee	1-1	—	—	—	—	—	—	+	+
	b			A <sub>2</sub>	MN	CCDee	2-1	—	—	—	—	—	—	+	+
274	a	1923	female	0	MN	CCdde	2-2	—	—	—	—	—	—	—	—
	b			A <sub>1</sub>	M	CCDee	2-1	—	—	—	—	—	—	—	—
275	a	1923	male	0	N	CcDEe	—	—	—	—	—	—	—	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDee	2-2	—	—	—	—	—	0	+	+
276	a	1924	female	A <sub>1</sub>	MN	ccdde	2-1	—	—	—	—	—	—	—	—
	b			0	MN	ccdde	2-1	—	—	—	—	—	—	—	—
277	a	1924	female	0	MN	CCDee	2-2	—	—	—	—	—	—	—	—
	b			0	MN	CcDee	2-2	—	—	—	—	—	—	+	+
278	a	1924	female	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-1	—	—	—	—	—	—	+	+
	b			A <sub>2</sub>	MN	CcDee	1-1	—	—	—	—	—	—	+	+
279	a	1925	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-1	—	—	—	—	—	—	+	+
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDee	2-2	—	—	—	—	—	—	+	+
280	a	1925	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDEe	2-1	—	—	—	—	—	—	+	+
	b			A <sub>1</sub>	MN	ccDEe	2-2	—	—	—	—	—	—	+	+
<hr/>															
281	a	1895	female	0	MN	CcDEe	2-2	0	—	—	—	—	0	0	—
	b			A <sub>1</sub>	M	CcDEe	2-2	—	—	—	—	—	—	0	—
282	a	1886	male	0	M	ccdde	2-1	—	—	—	—	—	—	0	0
	b			A <sub>2</sub>	MN	ccdde	2-1	—	—	—	—	—	—	0	0
283	a	1898	female	A <sub>1</sub>	N	CcDEe	2-2	0	0	0	0	0	0	+	+
	b			A <sub>1</sub>	N	CcDEe	2-2	—	—	—	—	—	—	+	+

I Pair nr	II Twin of pair	III Year of birth	IV Sex	V Blood group		Rh	Hp	Gm		VI "As like as two peas"	VII Mixed up by parents, teachers, etc.	VIII Special signs	IX Colour eyes	X Colour hair
				AB0	MN			a	b					
284	a	1900	male	A <sub>1</sub>	MN	ceddee	1-1	+	+	-	0	-	+	+
285	b	1900	male	A <sub>1</sub>	MN	ceddee	1-1	+	+	+	+	-	+	+
286	a	1903	male	0	MN	CcDee	2-2			-	0	-	+	+
287	b	1905	male	A <sub>1</sub>	M	CcDEe	2-2			+	-	-	+	+
288	a	1911	male	A <sub>1</sub>	M	CCDee	2-2			0	+	0	+	+
289	b	1912	male	B	MN	ceddee	2-1	-	+	-	0	0	+	+
290	a	1912	female	0	MN	CcDee	2-1	-		-	0	-	+	+
291	b	1913	male	0	N	ceddee	2-2	-		-	-	-	+	+
292	a	1914	male	A <sub>1</sub>	M	ceddee	2-1			0	-	0	+	+
293	b	1914	female	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-1			0	0	0	0	0
294	a	1916	female	0	MN	CcDEe	2-1			0	-	0	+	+
295	b	1918	male	0	MN	CCDee	2-1			-	+	0	+	+
296	a	1918	female	A <sub>1</sub>	MN	CCDee	1-1			+	-	-	+	+
297	b	1919	male	A <sub>1</sub>	MN	CcDee	2-2	+	+	-	-	-	+	+
298	a	1922	male	0	MN	ceddee	1-1	+	-	+	+	+	+	+
299	b	1923	male	A <sub>2</sub>	M	ceddee	2-2	+	-	0	-	0	+	+
				0	MN	CcDee	2-2			-	-	-	+	+

From the Institute for Medical Genetics, Uppsala and Department of Surgery, Karolinska Sjukhuset, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

## ABO BLOOD GROUPS AND GASTRIC CARCINOMA

Data from Swedish Hospital Records<sup>1</sup>

By LARS BECKMAN and ANDERS-ERIK EKLUND

### 1. Introduction

During the last decade there has been a rather lively research activity concerning blood groups and susceptibility to disease. This interest dates back to the finding by *Aird, Bentall and Roberts* (1953) that patients with gastric carcinoma have a higher frequency of blood group A than do corresponding control individuals.

The study by *Aird, Bentall and Roberts* started from the following premises. It was known that gastric carcinoma was nearly twice as common in the North of England as in the South and also that blood group 0 was much commoner in the North of England than in the South. Initially one suspected a relationship between group 0 and gastric carcinoma. The findings contradicted the hypothesis, however, for both in North and South England there was a significant increase of group A in cancer patients compared to the population controls.

Since 1953 several studies have been published on the relationship between group A and gastric carcinoma. A survey of the clinical aspects has been made by *Aird* (1959) and *Fraser Roberts* (1956/57, 1957 and 1959) has summarized different statistical studies.

In Scandinavia *Køster, Sindrup and Seele* (1955), *Jordal* (1956) and *Mosbech* (1958) have published materials from Copenhagen. According to *Mosbech*, there is no statistically significant difference between the materials. The increased incidence of blood group A and the decreased incidence of blood group 0 in stomach cancer patients is thus confirmed in a total of 2562 patients from the Copenhagen area.

---

<sup>1</sup> Supported by a grant from the Swedish Cancer Society.

In 990 cancer patients from Finland *Turunen and Pasila* (1959) found an increased A frequency, depending on a marked increase of group A in 599 patients with tumours localized in the antrum part of the stomach.

In Sweden there is only one study by *Lewin* (1960), who found a significant increase of group A in a sample of 497 patients from Göteborg.

Detailed investigations of the regional variations of the AB0 blood groups have been made in Sweden (*Beckman* 1959). Hence the possibilities of obtaining suitable control materials are relatively favourable.

## 2. Present investigation

Samples of patients suffering from gastric carcinoma were collected from three different regions in Sweden, namely Stockholm, Göteborg and Malmö (including Lund). The sample from Göteborg overlaps with the previous series by *Lewin*. These regions represent large, densely populated areas, which are necessary in order to get sufficiently large samples over a relatively restricted period. We consider it inconvenient from the point of view of blood grouping technique to go back to very early periods. Most of our material is from the period 1950–1960, and from the Stockholm region some cases from 1943. In Stockholm we obtained a sample of 1000 individuals, while in Göteborg and Malmö the sample size is 800.

The diagnoses were verified by operation and/or autopsy and in a few cases only by clinical investigation and characteristic roentgen appearances. Only epithelial, malignant tumours have been included. Patients of foreign descent have been excluded.

Several authors, *Billington* (1956), *Jennings, Palme and Richardson* (1956) and *Turunen and Pasila* (1957) have classified their materials according to the supposed site of origin of the tumour growth. It is not possible to subdivide our material obtained during the above mentioned period from several different hospitals.

The well-known fact that male individuals more often develop gastric carcinoma (cf. *Haenszel*, 1958) was clearly demonstrated in the present material. The percentages of males were 60.4 in Stockholm, 60.8 in Göteborg and 63.8 in Malmö, thus showing a good agreement between the three areas.

An analysis of the internal consistency of the cancer patient samples showed that there is a good agreement between observed and expected numbers (cf. table 1). One usually finds in AB0 blood group samples a small deficiency of AB individuals. This is also the case in the samples from



Table 1

Observed and expected numbers of AB0 blood groups in three different Swedish hospital samples

			A	B	AB	0	Total	$\chi^2$
Stockholm	Males	obs.	298	56	26	224	604	0.09
		exp.	296.5	55.4	27.4	224.7		
	Females	obs.	208	41	20	127	396	0.39
		exp.	206.1	38.7	22.1	129.1		
	Total	obs.	506	97	46	351	1 000	0.35
		exp.	503.5	93.5	49.0	354.0		
Göteborg	Males	obs.	251	55	20	160	486	2.56
		exp.	245.9	49.0	26.5	164.6		
	Females	obs.	167	29	12	106	314	0.85
		exp.	165.1	26.1	14.6	108.2		
	Total	obs.	418	84	32	266	800	3.35
		exp.	410.2	75.6	41.3	272.9		
Malmö	Males	obs.	228	54	28	200	510	0.53
		exp.	230.6	56.9	25.2	197.3		
	Females	obs.	120	33	15	122	290	0.27
		exp.	121.1	34.7	13.5	120.7		
	Total	obs.	348	87	43	322	800	0.81
		exp.	350.8	92.6	39.1	317.5		

Stockholm and Göteborg, but not in the sample from Malmö, where both male and the female samples show a slight excess of AB:s. None of the deviations from expectancy are significant, however, and would not influence the comparisons with the control samples.

In table 1 the sexes have been kept apart. There are no significant differences between the male and female samples, however, and thus we may pool together data for males and females (table 2).

The frequency of the bloodgroup gene A may show local variations between 20 and 40 per cent in Sweden (*Beckman*). Between large samples from adjacent counties, the percentage of blood group A may vary between 42 and 50 per cent. These strongly pronounced geographical variations make it necessary to choose the control samples carefully.

We have found it convenient to use samples of conscripts as control material, because they represent random, annual samples of the male

*Table 2*  
Sex differences in the samples

Sample	$\chi^2$ , 3 d.f.	P
Stockholm	2.78	$0.3 < P < 0.5$
Göteborg	0.96	$0.8 < P < 0.9$
Malmö - Lund	1.00	0.8

population of a certain area. Samples of blood donors may be preferable from the point of view of serological technique. Blood donor materials may, on the other hand, be biased due to selection favouring individuals that are suitable for blood donorship (cf. *Beckman*).

Table 3 shows the blood group distributions of the three selected control samples. Besides these samples there are many other samples from areas adjacent to the three areas in question (cf. *Beckman*), which confirm the frequencies of the selected samples. Thus from the county of Södermanland (close to Stockholm) there is a blood donor sample ( $n = 4942$ ) showing the gene frequencies 32.1, 8.2 and 59.7 for the A, B and 0 genes respectively. This sample shows an almost perfect agreement with the selected control series from Stockholm (cf. table 3). From Göteborg and the two adjacent counties there are data for four regiments, consisting of together more than

*Table 3*  
AB0 blood groups and gene frequencies in the control samples (conscripts)

Sample	A	B	AB	0	n	$\chi^2$	p	q	r	p+q+r
Stockholm <sup>1</sup> Regiment A:1	2 127	449	231	1 550	4 357	0.05	32.2	8.1	59.7	100.05
Göteborg <sup>2</sup> Regiment A:2	2 297	474	238	2 029	5 038	2.77	29.4	7.3	63.3	100.30
Malmö <sup>2</sup> Regiment Lv:4	429	90	44	359	922	0.15	30.2	7.6	62.2	100.17

<sup>1</sup> Beckman, unpublished data

<sup>2</sup> Beckman, 1959

Table 4

Percentage frequencies of AB0 blood groups in cancer patients and control samples

Sample		A	B	AB	0	Total number	Difference $\chi^2$ A, 1 d.f.
Stockholm	Patients	50.60	9.70	4.60	35.10	1 000	1.27
	Control	48.82	10.31	5.30	35.57	4 357	
Göteborg	Patients	52.25	10.50	4.00	33.25	800	11.29
	Control	45.59	9.41	4.73	40.27	5 038	
Malmö	Patients	43.50	10.88	5.37	40.25	800	1.66
	Control	46.53	9.76	4.77	38.94	922	

21 000 tested individuals. These samples show a good agreement concerning the A frequency. Finally, from Malmö and Malmöhus county there are also additional samples confirming the frequencies found in the conscript series from Malmö.

Thus, there seem to be rather reliable estimates of the blood group frequencies in the areas corresponding to the working areas of the three hospitals.

The percentage frequencies of the AB0 blood groups in samples of patients and in control samples are given in table 4. The difference between patients and controls in respect to the frequency of blood group A was tested. In the samples from Stockholm and Malmö there are no significant increases of group A, while in Göteborg there is a highly significant increase ( $P < 0.001$ ). In the Malmö sample there is in fact a lower incidence of group A in patients with gastric carcinoma.

The results are often expressed as the incidence of the disease in persons of one group relative to the incidence in another group. The relative incidence in persons of group A compared with incidence of one in persons of group 0 is 1.05 in Stockholm, 1.39 in Göteborg and 0.90 in Malmö.

### 3. Discussion

Only one of the three samples of patients with gastric carcinoma analyzed in this study showed a significant increase of blood group A frequency (the Göteborg sample). The result from this sample confirms the previous finding

of an association between group A and gastric carcinoma from the same area by *Lewin*.

In Stockholm there is a slight increase of group A, while in Malmö the A frequency is lower in the patient sample compared to the control. *Fraser Roberts* (1959), summarizing the results from thirteen different studies, found in only one case a lowered frequency of group A in the patients. The results from different Swedish samples are thus contradictory.

There seems to be no obvious agreement between the variation of blood group A (*Beckman*) in Sweden and the geographical variation of general cancer incidence (*The Swedish Cancer Registry* 1960) or the variation of mortality in gastric carcinoma (*Causes of Death, Official Statistics of Sweden*). This would perhaps not be expected since the geographical correlation between frequencies of A and gastric carcinoma (if it exists) could surely be swamped by other agencies.

### Summary

Associations between AB0 blood groups and gastric carcinoma have been studied in three different Swedish hospital samples, altogether 2600 patients. In one sample (Göteborg) there is a highly significant increase of the incidence of blood group A compared to the control sample. In two other samples (Stockholm and Malmö) no increase of A could be demonstrated.

### Zusammenfassung

Korrelationen zwischen AB0-Blutgruppen und Magen-Ca wurden bei insgesamt 2600 Personen aus 3 verschiedenen schwedischen Krankenhäusern untersucht. Die eine Stichprobe (Göteborg) zeigte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein hoch signifikantes vermehrtes Auftreten der Blutgruppe A. Bei den zwei anderen Stichproben (Stockholm und Malmö) konnte man ein vermehrtes Vorkommen der Gruppe A nicht nachweisen.

### Résumé

L'association entre les groupes sanguins AB0 et le carcinome de l'estomac a été étudiée chez 2600 malades provenant de trois hôpitaux suédois différents. Dans un groupe (Göteborg), on a constaté un excès significatif du groupe A par rapport au groupe de contrôle. Dans les deux autres groupes (Stockholm et Malmö) aucune augmentation relative du groupe A n'a pu être démontrée.



## LITERATURE

- Aird, I.*: The association between the AB0 blood groups and gastrointestinal disease. *Gastroenterologia*, Basel 92: 95-99 (1959).
- Aird, I.; Bentall, H. H. and Roberts, J. A. F.*: A relationship between cancer of the stomach and the AB0 blood groups. *Brit. med. J.* 1: 799-801 (1953).
- Beckman, L.*: A contribution to the physical anthropology and population genetics of Sweden. *Hereditas*, Lund 45 (1959). – Unpublished data.
- Billington, B. P.*: Gastric cancer. Relationships between AB0-blood groups, site and epidemiology. *Lancet* 2: 859-862 (1956).
- Cancer Incidence in Sweden 1958*: The Swedish Cancer Registry, National Board of Health, Stockholm 1960.
- Causes of Death*; Official Statistics of Sweden. Stockholm.
- Haenszel, W.*: Variation in incidence of and mortality from stomach cancer with particular reference to the United States. *J. nat. Cancer Inst.* 21: 213-262 (1958).
- Jennings, D.; Balme, R. H. and Richardson, J. E.*: Carcinoma of stomach in relation to AB0 blood-groups. *Lancet* 2: 11-12 (1956).
- Jordal, K.*: Blood group and disease; AB0, Rhesus and Lewis blood groups in relation to cancer of stomach, rectum and colon, and to peptic ulceration. *Acta Med. leg. soc.*, Liège 9: 195-203 (1956).
- Køster, K. H.; Sindrup, E. and Seele, V.*: AB0 blood groups and gastric acidity. *Lancet* 2: 52-55 (1955).
- Lewin, E.*: Gastric cancer. A clinical study with reference to total gastrectomy and microscopic grading. *Acta chir. scand. Suppl.* 262 (1960).
- Mosbech, J.*: AB0 blood groups in stomach cancer. *Acta genet.* 8: 219-227 (1958).
- Roberts, J. A. F.*: Associations between blood groups and disease. *Acta genet.* 6: 549-560 (1956/57). – Blood groups and susceptibility to disease. *Brit. J. prev. soc. Med.* 11: 107-125 (1957). – Some associations between blood groups and disease. *Brit. med. Bull.* 15: 129-133 (1959).
- Turunen, M. and Pasila, M.*: The AB0 blood groups and carcinoma of the stomach. *Ann. Med. exp. Fenn.* 35: 100-105 (1957).

Authors' addresses: Dr. L. Beckman, Institutionen för Medicinsk Genetik, Uppsala (Sweden)  
 Dr. A.-E. Eklund, Kirurgiska Kliniken, Karolinska Sjukhuset, Stockholm 60 (Sweden)

Ergänzung zu der Arbeit von F. Vogel und D. Strobel

## ÜBER DIE POPULATIONSGENETIK DER ABO-BLUTGRUPPEN

(1. Mitteilung)

(Acta genet. 10: 247–267 (1960))

Bei dem Selektionsmodell 3 wurde eine Selektion gegen AO- und BO-Kinder von O-Müttern ( $s_1, s_2$ ) und eine Kompensation  $k$  zugunsten von AB-Kindern angenommen. Es ergaben sich die folgenden Rekursionsformeln für die Gen-Verteilung in der nächsten Generation:

$$p' = \frac{p-0,5 s_1 p r^2 + k p q}{1-r^2 (s_1 p + s_2 q) + 2 k p q},$$

$$q' = \frac{q-0,5 s_2 q r^2 + k p q}{1-r^2 (s_1 p + s_2 q) + 2 k p q},$$

$$r' = \frac{r-r^2 (0,5 s_1 p + 0,5 s_2 q)}{1-r^2 (s_1 p + s_2 q) + 2 k p q}.$$

Am Ende der Diskussion des Modells 3 auf Seite 254 steht der Satz: «Wenn  $s_1 = s_2$ , dann sind keine nichttrivialen Nullstellen vorhanden.» Dieser Satz muß richtig heißen: «Wenn  $s_1 = s_2$ , dann sind keine stabilen Nullstellen vorhanden.» Dieser Satz sollte angeführt werden, da für diesen Sonderfall die Labilität der entsprechenden Nullstelle

$$\hat{r} = \frac{1-k/s + \sqrt{1+6k/s+(k/s)^2}}{4}, \quad \hat{p} = \hat{q} = \frac{1-\hat{r}}{2},$$

leicht zu zeigen ist.

Inzwischen ist es nun gelungen, zu beweisen, daß auch im allgemeinen Fall die Gleichgewichte labil sind:

Bildet man aus der Rekursionsformel für  $r'$  die Funktion  $f(r, p, q) = \frac{r'}{r}$ , so folgt als notwendige Bedingung für ein stabiles Gleichgewicht, daß die Ableitung nach  $r$  sowohl bei festgehaltenem  $\hat{p}$ , als auch bei festgehaltenem  $\hat{q}$  an der Stelle  $r=\hat{r}$  für  $s_1, s_2, k > 0$  negativ sein muß.

Man findet jedoch

$$\frac{d f(r; \hat{p})}{dr} = \frac{-0,5 (s_1 \hat{p} + s_2 [1-r-\hat{p}]) + 0,5 s_2 r}{1-0,5 (s_1 \hat{p} + s_2 [1-r-\hat{p}])} - \frac{r^2 s_2 - 2r (s_1 \hat{p} + s_2 [1-r-\hat{p}]) - 2k \hat{p}}{1 - r^2 (s_1 \hat{p} + s_2 [1-r-\hat{p}]) + 2k \hat{p} (1-r-\hat{p})}.$$

Da an der Stelle  $r = \hat{r}$  die beiden Nenner auf der rechten Seite identisch sind, findet man nach Einsetzen von  $\hat{p} = s_2 \hat{r} \frac{(2\hat{r}-1)}{2k + \hat{r} (s_1 - s_2)}$  und entsprechender Umordnung (der Nenner ist der Einfachheit halber mit  $N$  bezeichnet):

$$\frac{d f(r = \hat{r}; \hat{p})}{dr} = \frac{s_2 k}{N (2k + \hat{r} [s_1 - s_2])} \left( \frac{\hat{r}^3}{k} (s_1 - s_2) - 2\hat{r}^2 + 4\hat{r} - 1 \right).$$

Entsprechend hat man bei festgehaltenem  $\hat{q}$ :

$$\frac{d f(r = \hat{r}; \hat{q})}{dr} = \frac{s_1 k}{N (2k - \hat{r} [s_1 - s_2])} \left( \frac{\hat{r}^3}{k} (s_2 - s_1) - 2\hat{r}^2 + 4\hat{r} - 1 \right).$$

Da nun  $-2\hat{r}^2 + 4\hat{r} - 1 > 0$  für  $1 - \frac{\sqrt{2}}{2} < \hat{r} < 1 + \frac{\sqrt{2}}{2}$ , und damit natürlich auch im ganzen Existenzbereich von  $\hat{r}$ :  $\frac{1}{2} \leq \hat{r} \leq 1$ , ergibt sich, daß mindestens eine von den beiden Ableitungen  $\frac{d f(r; \hat{p})}{dr}$  und  $\frac{d f(r; \hat{q})}{dr}$  an der Stelle  $r = \hat{r}$  positiv und damit das Gleichgewicht für  $r$  labil ist.

Als formal interessante Folgerung ergibt sich, daß stabile Gleichgewichte nur dann existieren können, wenn entweder  $k$  negativ ist (das heißt wenn auch eine Selektion gegen AB-Kinder vorliegt), oder wenn entweder  $s_1$  oder  $s_2$  negativ sind, das heißt wenn eines von beiden eine Kompensation wäre.

From the University Institute of Human Genetics, Copenhagen, Denmark

## MALIGNANT GROWTHS IN TWINS<sup>1</sup>

By MOGENS HAUGE and BENT HARVALD

In the present note a survey is given of the occurrence of malignant growths in a twin population followed through at least the first four decades of life. The material arises from a complete registration of all twins born in Denmark during the period 1870-1910. The methods used in this registration, which was commenced seven years ago, have been described previously (*Harvald and Hauge, 1958*).

The medical part of the study is initiated by sending a questionnaire to all the twins or to their closest relatives in case a twin has died before the time of examination. Information is requested about all admissions to hospital whatever the cause has been and about symptoms of any of a number of diseases specified in the questionnaire. When three successive letters have remained unanswered, the twins in question have been visited by one of the investigators. Less than one per cent of the twins have refused cooperation.

Only pairs in which both partners have survived their first five years of life have been subjected to further studies. All stays in hospitals have been substantiated by a review of the corresponding records. Supplementary information has, if necessary, been obtained from general practitioners or specialists having treated the twins. Owing to the kind cooperation of all Danish hospitals and doctors, the investigators have had unlimited access to all the hospital records and other sources of medical information of interest to the study. The death certificates of all the deceased twins have been checked irrespective of the suggested cause of death. Practically all death certificates from the last 40 years have been filled in by the family doctor or the hospital in which the patient has died.

Questionnaires sent to twins of identical sex include questions about the degree of similarity between the partners, and the twins are asked to state whether they have been mixed up with their partners by relatives or other persons, who have seen them regularly. From the total twin material 165 same sexed pairs have been picked out at random, and extensive blood group determinations have been carried through in these cases in order to throw light on the validity of a zygosity diagnosis based on the criteria mentioned above. As the twins with malignant growths had in most cases died before the time of examination, the zygosity diagnosis had to be based mainly on information obtained from the surviving partner or other close relatives.

---

<sup>1</sup> This investigation is supported by a PHS research grant C-948 from the National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Public Health Service.



The search for the twins whose birth has been registered, and the medical examinations of the pairs traced are still in progress. The present composition of the material is evident from Table 1. More than 70 per cent of the 23,000 pairs registered have been located so far. The number of pairs left out of the medical part of the study on account of the early death of one or

*Table 1*  
Survey of the Twin Register

---

Total number of twins born during the period 1870-1910 (live births only)	23,000
Not yet traced	6,400
Total number of pairs traced	16,600
One or both partners dead before the age of five years	9,400
Total number of pairs having survived their first five years	7,200
Examination of the pair not yet completed	900
Total number of pairs examined completely	6,300

---

both partners is apparently very high, but it must be kept in mind that the infant mortality rate was very high, especially during the first 30 years of the period. It appears that 7,200 pairs are known to have survived their first five years, and they are all included in the medical part of the study. The examination has been completed in 6,300 pairs which form the base of the present analysis. The type of the twin pair does not seem to influence the success of tracing a pair as 37 per cent of the 6,300 pairs are of different sex; this figure corresponds fairly well to the proportion expected.

All cases of malignant growths brought to notice by the methods described above have been collected, and leaving out those pairs in which the unaffected partner has died before the age of 40 years (70 pairs), the material is composed as shown in Table 2. All numbers refer to twin pairs. As regards the distribution of the pairs it is found that the percentage of twins of different sex is the same as observed in the total material. The proportion of pairs judged to be monozygotic by the information contained in the

*Table 2*  
Distribution of Twin Pairs with Malignant Growths

---

Monozygous pairs	141
Dizygous pairs	511
same sex	270
diff. sex	241
Total number of pairs	652

---

All pairs in which the unaffected cotwin has died before the age of 40 years have been excluded.

questionnaires is nearly 0.35 out of all same sexed pairs. This value is reasonably close to expectation based on the studies of *Essen-Möller* (1941). The number of dizygotic pairs of different sex is lower than that of same sexed pairs, although the difference is not significant at the 5 per cent level. This finding will be discussed more fully below.

Table 3 shows the results of the analysis. As all cases of malignant growths are index cases, the concordant pairs will enter the calculations twice. Only the more frequently occurring types of neoplasms have been specified. Concordance is here defined as the probability that a twin be affected if the cotwin is.

The concordance rate is in no case significantly higher in the monozygotic than in the dizygotic pairs of same sex. As appears from the table it seems inadvisable to combine the two types of dizygotic pairs, i.e. of same and different sex, as the difference between them is rather pronounced; this may complicate the comparisons between the monozygotic and dizygotic pairs.

As far as carcinoma of the stomach, the colon and the rectum is concerned, the rate of general concordance is about equal in the two groups of twins, but the rate of concordance as regards the site of the neoplasm is higher in the group of monozygotic than in the group of dizygotic twin pairs with carcinomata of the colon-rectum; the numbers are, however, small. A diagnosis of polyposis has not been established in any of these cases. No evidence of significant differences is found in the groups of carcinoma of the breast, uterus or lung. Neoplasms of other sites have not been specified because these groups are still rather small, including at most 6 monozygotic pairs each, and an arbitrary combination of two or three groups does not seem to give any more information than if all groups are combined. Among malig-

Table 3  
Concordance Rates

Site of neoplasm	Monozygotic twins		Dizygotic twins			
			Same sex		Diff. sex	
	Gen.	Spec.	Gen.	Spec.	Gen.	Spec.
Stomach	7/34	2/34	13/58	4/58	4/38	4/38
	0.205	0.058	0.224	0.068	0.105	0.105
Colon-Rectum	6/27	4/27	10/36	2/36	3/26	0
	0.222	0.148	0.277	0.055	0.115	
Breast	5/22	2/22	5/30	4/30	4/44	0
	0.227	0.090	0.166	0.133	0.090	
Uterus	0/10	0	4/31	0	3/22	0
			0.129		0.136	
Lung	2/10	0	0/21	0	3/16	0
	0.200				0.187	
Mesodermal neoplasms	0/10	0	0/35	0	0/29	0
All types and sites	30/156	10/156	46/293	10/293	28/255	4/255
	0.192	0.064	0.156	0.034	0.109	0.015

Gen.: concordant as regards malignant growths in general

Spec.: concordant as regards the site of the neoplasm

The numerator of the fractions gives the number of affected partners, the denominator the total number of index cases.

nant growths of mesodermal origin no case concordant with respect to mesodermal tumours has been observed so far.

The last row of Table 3 gives the combined results. The concordance is higher in the monozygotic group; the comparison between the monozygotic and dizygotic, same sexed twins has also been carried through for each of the sexes separately, and it was found that the difference between the concordance rates was more pronounced in males. None of these differences is, however, significant.

The present results are in agreement with the findings in most of the previous twin studies. The only comparable twin series was published by *v. Verschuer and Kober* (1956). These authors found the combined general concordance rate to be of the same order of magnitude as in the present material; the concordance as regards the site of the tumour was, however,

found to be significantly higher in monozygotic twins. The same tendency appears in the present material.

It is obvious that the reliability of the results is greatly influenced by the validity of the diagnosis of zygosity, which is difficult to estimate. As referred to above, 165 twin pairs of same sex were picked out from the total twin material, and after they had been classified on the basis of the information given in the questionnaires, they were subjected to a thorough examination of their blood and serum groups, including 8-10 systems. 78 pairs were a priori classified as monozygotic because they had stated that they were strikingly alike and/or that they had been mixed up with their partners; 77 of these pairs presented no differences as regards the blood or serum groups. 80 pairs were a priori classified as dizygotic on account of their statements, that they did not show any striking similarity and that they had never been mixed up with their partner; four of these pairs were found to have identical blood groups whereas the remainder showed one or more intra-pair differences. Seven pairs could not be classified a priori because their answers differed, or because one or more questions were left unanswered. This may imply that a few monozygous pairs will be placed in the dizygotic group when the diagnosis of zygosity is based on the judgment of the relatives only. If this had happened in the present material, and these few misclassified pairs were concordant, their transfer from the dizygotic to the monozygotic group would make the difference between the general, but not the specific, concordance rates significant.

It should be noted that the first two groups of neoplasms in Table 3 show a significantly increased proportion of same sexed twins. As the ratio of monozygotics and dizygotics is as expected, it is most likely that the group of twins of different sex is too small, which is also to some extent reflected in the totals of the whole material as mentioned above. A deviation of the same nature can be found in the material published by *v. Verschuier et al.* (1956). The mean age at manifestation is not higher in twins belonging to pairs of different sex than among other twins, and the sex ratio of cancer cases is the same in all three types of twins. In order to throw further light on this problem, more extensive studies of neoplasms in twins should always give the findings in the two types of dizygotic twin pairs separately.

The conclusion to be drawn from the present analysis is that if differences exist between monozygotic and dizygotic twin pairs of the same sex as regards concordance with respect to malignant growths in general, they can be only very small, and non-genetic factors are of much greater importance in the development of tumours. The present figures do not give support to



the suggestion that the local susceptibility is hereditarily determined to any greater extent.

### *Summary*

In an unselected series of Danish twins the authors have analysed the occurrence of malignant growths. Only pairs in which the unaffected partner had survived the age of 40 years were included in the present analysis. The rate of concordance as regards malignant growths in general was found to be higher in the monozygotic than in the dizygotic pairs, but the difference is not significant. The same applies to concordance as regards the site of the neoplasm. It is concluded that the present material shows genetic factors to be of only limited importance in the development of malignant growths.

### *Zusammenfassung*

An einer Serie unausgelesener dänischer Zwillinge haben die Verfasser das Auftreten maligner Geschwülste analysiert. Nur Zwillingspaare, bei denen der nicht erkrankte Partner das 40. Lebensjahr überlebt hat, wurden in die vorliegende Analyse einbezogen. Bei den monozygoten Paaren war die Konkordanz für maligne Tumoren größer als bei den dizygoten. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Dasselbe galt für die Konkordanz mit Hinblick auf die Lokalisation des Krebses. Die Verfasser schließen hieraus, daß genetische Faktoren nur begrenzte Bedeutung für die Entwicklung maligner Geschwülste haben können.

### *Résumé*

Dans une série de jumeaux danois, les auteurs ont analysé la fréquence de tumeurs malignes. Ils ont seulement décrit des cas où le jumeau non atteint a dépassé l'âge de 40 ans. La concordance pour les tumeurs malignes a été trouvée plus haute chez les univitellins que chez les bivitellins, mais la différence n'est pas significative. Cela s'applique aussi à la concordance par rapport au côté du néoplasme. Il semble donc que d'après le matériel examiné, les facteurs génétiques ne jouent qu'un rôle très limité pour le développement des tumeurs malignes.

## REFERENCES

- Essen-Möller, E.: Empirische Ähnlichkeitsdiagnose bei Zwillingen. *Hereditas* 27: 1-50 (1941).
- Harvald, B. and Hauge, M.: A catamnestic investigation of Danish twins. *Acta genet.* 8: 287-294 (1958).
- v. Verschuer, O. und Kober, E.: Die Frage der erblichen Disposition zum Krebs. *Abhdl. d. Mathemat.-Naturwiss. Kl. d. Akademie d. Wiss. u. d. Literatur, Mainz* 4: 254-328 (1956).

Authors' address: Dr. M. Hauge and Dr. B. Harvald, Universitetets Arvebiologiske Institut, 14 Tagensvej, Copenhagen N (Denmark)

## VARIA

*Fondation d'un Groupe de Travail de Neuro-ophtalmologie de la Fédération mondiale de Neurologie.*

Les 18 et 19 mars 1961 a eu lieu la réunion inaugurale du Groupe de Travail de Neuro-ophtalmologie à la Clinique ophtalmologique universitaire de Genève.

La précision toujours plus grande des méthodes ophtalmologiques a non seulement enrichi la clinique des maladies ophtalmologiques «pures», mais a également permis de se faire une meilleure idée de la pathogénie et du pronostic de beaucoup de maladies neurologiques. Par conséquent, un examen systématique est devenu aujourd'hui indispensable pour la plupart des affections neurologiques. En effet, le résultat d'un tel examen peut non seulement confirmer ou préciser dans bien des cas les constatations neurologiques, mais déterminer aussi parfois l'indication opératoire éventuelle. Or, le Groupe de Travail de Neuro-ophtalmologie poursuit en premier lieu le but d'intensifier les rapports entre les ophtalmologistes et les neurologistes et de faire ainsi progresser nos connaissances de nombre d'affections neurologiques ou neuro-ophtalmologiques.

Tenant compte de cette symbiose entre la neurologie et l'ophtalmologie, le Groupe de Travail entend faciliter l'échange de renseignements et de matériel scientifique entre les chercheurs de ces deux branches, établir des centres de documentation, organiser des symposiums, préciser les techniques de prélèvements et d'examens de spécimens histologiques. Enfin, il désire nouer des liens plus étroits avec les spécialistes de domaines scientifiques voisins, comme les Groupes de Neurogénétique et de Neurochimie.

Les secrétariats de ce groupe ont été confiés pour l'hémisphère oriental au Professeur A. Franceschetti (Genève) et pour l'hémisphère occidental au Dr F. Newell (Chicago).

Les secrétaires se tiennent à la disposition de leurs confrères pour leur fournir tous les renseignements complémentaires concernant l'organisation de ce groupe, ainsi que pour faciliter leur contact avec d'autres spécialistes de leur domaine.

Les Secrétaires: Professeur A. Franceschetti, Clinique ophtalmologique, 22, rue Alcide Jentzer, Genève (Suisse). - Docteur F. W. Newell, University of Chicago, 950 E. 59th Street, Chicago 37, Ill., USA.

## Index rerum ad Vol. 11

- AB0 blood groups and gastric carcinoma 363
  - and genital cancer 29
  - distribution in Denmark 65, 85
  - distribution in twins (Sweden) 350
  - selection model 370
- Adrenogenital syndrome, family study 53
- Anthropological characters in an isolate (Hungary) 244
  - in twins 272
- Asia, South and South East, haptoglobins and transferrins 97
- Blood groups and osteogenesis imperfecta 133
  - *see also* AB0, Gc, Gm, Haptoglobins, MNS, Rh and Transferrins
- Cancer, gastric, and AB0 blood groups 363
  - in twins 372
  - genital, and blood groups 29
  - intestinal, in twins 372
  - mammary, in twins 372
  - pulmonary, in twins 372
- Ceruloplasmin in monkeys 126
- Chromosomal diseases 196
- Chronic pyelonephritis and hypertension 58
- Congenital malformations of heart, etiology 289
- Consanguineous marriages, fertility 17, 243
- Denmark, AB0 blood group distribution 65, 85
- Dermatoglyphics, family study 162
  - in twins (Swedish) 278
- Favism, family study 205
- Fertility in consanguineous marriages 17, 243
- Finger prints, *see* Dermatoglyphics
- Gastric cancer and blood groups 363
  - in twins 372
- Gc serum groups, distribution in Sweden 186
- Genital cancer and blood groups 29
- Global diseases 196
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity, family study 205
- Gm serum groups, genetics 11
  - Gm(r) factor 170
  - in twins (Swedish) 350
- Haemoglobin variants, identification of abnormal chains 1
  - identity of abnormal chains 11
- Haptoglobins, distribution in South and South East Asia 97
  - in monkeys 126
  - in twins (Swedish) 350
- Heart, congenital malformations, etiology 289
- Hungarian isolate study 230
- Hypertension and chronic pyelonephritis 58
- Inbreeding 230
- Infant mortality in consanguineous marriages 17, 230
- Intestinal cancer in twins 372
- Isolate studies (Hungary) 230
- Lapps, transferrins 106
- Laurence-Moon-Biedl syndrome, family study 217
- Linkage relations of osteogenesis imperfecta 133
- Malformations of the heart, etiology 289
- Mammary cancer in twins 372
- MN blood groups in twins (Swedish) 350
- MNS blood groups, distribution in South Germany 317
- Monkeys, haptoglobins and transferrins 126
- Mortality of infants in consanguineous marriages 17, 230
- Osteogenesis imperfecta, linkage relations 133
- Ovarial carcinoma and blood groups 29
- Phaeochromocytoma, family study 137
- Pulmonary cancer in twins 372
- Pyelonephritis, chronic, and hypertension 58
- Rh blood groups and genital cancer 29
  - in twins (Swedish) 350
- Serum groups, *see* Gc, Gm, Haptoglobins and Transferrins
- Sweden, distribution of Gc groups 186
  - of transferrins 106
- Teeth, pattern of development 154
- Toxoplasmosis and congenital malformations of heart 299
- Transferrins, distribution in South and South East Asia 97

Transferrins, distribution in Sweden 106  
 — in monkeys 126  
 Twins, anthropological characters 272  
 — blood groups 350  
 — cancer 372  
 — dermatoglyphics 278  
 — zygosity diagnosis by polysymptomatic  
 similarity test 251, 265

Twin zygosity diagnosis by serological  
 characters 257  
 — — — by questionnaires 338  
 — — — comparison of methods 259, 274, 338  
 Uterine cancer and blood groups 29  
 Vaginal cancer and blood groups 29  
 Zygosity diagnosis, *see* Twins

### Index autorum ad Vol. 11

Adler, P. 154  
 Beckman, L. 106, 126, 133, 185, 363  
 Blehová, B. 52  
 Böök, J. A. 133  
 Brandtzæg, B. 111, 170  
 Carvalho, C. A. de 217  
 Cederlöf, R. 338  
 Cintra, A. B. de Ulhôa 217  
 Čížková-Pisarovičová, J. 52  
 Cruz-Coke, R. 58  
 Dencker, S. J. 265  
 Eklund, A.-E. 363  
 Friberg, L. 338  
 Fudenberg, H. 170  
 Fuhrmann, W. 289  
 Gammack, D. B. 1  
 Goldschmidt, E. 85  
 Harvald, B. 372  
 Hauge, M. 265, 372  
 Helmbold, W. 29  
 Hirschfeld, J. 185  
 Holmgren, G. 106, 126  
 Huehns, E. R. 1  
 Huizinga, J. 137  
 Hynie, J. 52  
 Jonsson, E. 338  
 Kaij, L. 265, 338

Kemp, T. 196  
 Kirk, R. L. 97  
 Lai, L. Y. C. 97  
 Lehmann, H. 1  
 Lehtovaara, R. 126  
 Leon, N. 217  
 Liebrich, K. G. 317  
 Mäkelä, O. 126  
 Mohr, J. 111, 170  
 Nemeskéri, J. 230  
 Neto, A. de Silva Coelho 217  
 Nielsen, A. 178, 265  
 Nyul, L. 154  
 Oei, T. L. 205  
 Pedersen, H. 65  
 Saldanha, P. H. 217  
 Sammalisto, L. 251  
 Schwarzfischer, F. 317  
 Sekla, B. 52  
 Shooter, E. M. 1  
 Smårs, G. 133  
 Smits, M. 137  
 Solth, K. 162  
 Stárka, L. 52  
 Strobel, D. 370  
 Thoma, A. 230  
 Zerbin-Rüdin, E. 17



# Annals of Human Genetics

Vol. 25, No. 2

Edited by L. S. PENROSE

November 1961

Frequency of colour blindness in Andhra Pradesh school children. K. R. DRONAMRAJU and P. MEERAKHAN

Mongoloid twins with 48 chromosomes ( $AA + A_{21}XXY$ ). T. W. J. HUSTINX, P. EBERLE, S. J. GEERTS, J. ten BRINK, and L. M. WOLTRING

A factorial analysis of sex-ratio data. A. W. F. EDWARDS

Rare genetic conditions among the Caingang Indians. F. M. SALZANO

Stillbirths and infant mortality in Twins. A. BARR and A. C. STEVENSON

Hand clasping in Spaniards. J. PONS

A male with XXYY chromosomes. J. R. ELLIS, O. J. MILLER, L. S. PENROSE and G. E. B. SCOTT

Chromosomal mosaicism in a case of Klinefelter's syndrome associated with thalassaemia. M. d'A CRAWFURD

Enlarged satellites and multiple malformations in the same pedigree. J. R. ELLIS and L. S. PENROSE

Fibrocystic disease of the pancreas: A comment. M. G. BULMER

REVIEWS

*Subscription price 100s. net per volume. Single issues 30s. plus postage, 7d. inland, 4d. overseas*

**CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS**

Bentley House, 200 Euston Road, London, N.W. 1, England

L/Ag 16

Soeben erschien:

# SUGGESTION

in ihrer relativen zeitbedingten Begrifflichkeit, medizinisch  
und sozial-psychologisch betrachtet

BERTHOLD STOKVIS, Leiden, und MANFRED PFLANZ, Gießen  
XII + 259 Seiten, 1961. sFr./DM 35.-

Dr. BERTHOLD STOKVIS vom Psychosomatischen Zentrum der Reichs-  
universität Leiden und Dr. MANFRED PFLANZ von der Justus-Liebig-  
Universität Gießen legen eine gründliche Darstellung über ein sehr  
aktuelles Thema, die Suggestion, ihre Grundlagen und ihre Anwen-  
dungsmöglichkeiten, vor.

*Verlangen Sie den ausführlichen Prospekt*

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

# EUGENICS QUARTERLY

June 1961

Vol. 8, No. 2

## CONTENTS

*Applications of Genetics in Psychiatry and Neurology,*

LEWIS A. HURST

*Some Data on Natural Fertility,* LOUIS HENRY

*Predictions in Fertility,* MARIA DAVIDSON

*Brief Reports and Communications*

*The Connecticut Twin Registry*

*A Short Course in Medical Genetics,* JOHN L. FULLER and

VICTOR A. MCKUSICK

*Periodical Reviews*

*Book Reviews*

## EDITORIAL BOARD

Frederick Osborn, *Chairman*

Gordon Allen

Frank Lorimer

Richard H. Osborne, *Acting Editor*

*Consulting Editors:* JAN BÖÖK, F. CLARKE FRASER,

CLYDE V. KISER, LEIGHTON VAN NORT, L. D. SANGHVI,

JEAN SUTTER

Published by

AMERICAN EUGENICS SOCIETY

230 Park Avenue New York 17, N.Y.

Subscription: \$5.00 — Membership: \$5.00 — (Foreign: \$2.50)



# INDEX

<i>Adler, P.:</i>	<i>vide Nyul, L.</i>	
<i>Beckman, L. and Eklund, A.-E.:</i>	<b>AB0 Blood Groups and Gastric Carcinoma. Data from Swedish Hospital Records . . . . .</b>	<b>363</b>
<i>Beckman, L. and Holmgren, G.:</i>	<b>Transferrin Variants in Lapps and Swedes . . . . .</b>	<b>106</b>
<i>Beckman, L.; Holmgren, G.; Mäkelä, O. and Lehtovaara, R.:</i>	<b>Serum Protein Variations in Monkeys . . . . .</b>	<b>126</b>
<i>Beckman, L.:</i>	<i>vide Hirschfeld, J.</i>	
<i>Beckman, L.:</i>	<i>vide Smårs, G.</i>	
<i>Blehová, B.; Čížková-Pisarovíčová, J.; Hynie, J.; Sekla, B. and Stárka, L.:</i>	<b>A Contribution to the Genetic Problem of Adrenogenital Syndrome . . . . .</b>	<b>52</b>
<i>Böök, J. A.:</i>	<i>vide Smårs, G.</i>	
<i>Brandtzæg, B.; Fudenberg, H. and Mohr, J.:</i>	<b>The Gm(r) Serum Group . . . . .</b>	<b>170</b>
<i>Brandtzæg, B. and Mohr, J.:</i>	<b>On the Genetics of the Gm Serum System . . . . .</b>	<b>111</b>
<i>Cederlöf, R.; Friberg, L.; Jonsson, E. and Kaij, L.:</i>	<b>Studies on Similarity Diagnosis in Twins with the Aid of Mailed Questionnaires . . . . .</b>	<b>338</b>
<i>Čížková-Pisarovíčová, J.:</i>	<i>vide Blehová, B.</i>	
<i>Cruz-Coke, R.:</i>	<b>A Genetic Study of Blood Pressure in Chronic Pyelonephritis . . . . .</b>	<b>58</b>
<i>Da Silva Coelho Neto:</i>	<i>vide Leon, N.</i>	
<i>De Carvalho, C. A.:</i>	<i>vide Leon, N.</i>	
<i>Dencker, S. J.; Hauge, M.; Kaij, L. and Nielsen, A.:</i>	<b>The Use of Anthropological Traits and Blood Groups in the Determination of the Zygosity in Twins . . . . .</b>	<b>265</b>
<i>De Ulhõa Cintra, A. B.:</i>	<i>vide Leon, N.</i>	
<i>Eklund, A.-E.:</i>	<i>vide Beckman, L.</i>	
<i>Friberg, L.:</i>	<i>vide Cederlöf, R.</i>	
<i>Fudenberg, H.:</i>	<i>vide Brandtzæg, B.</i>	
<i>Fuhrmann, W.:</i>	<b>Untersuchungen zur Ätiologie der angeborenen Angiopathien . . . . .</b>	<b>289</b>
<i>Gammack, D. B.; Huehns, E. R.; Lehmann, H. and Shooter, E. M.:</i>	<b>The Abnormal Polypeptide Chains in a Number of Haemoglobin Variants . . . . .</b>	<b>1</b>
<i>Goldschmidt, E.:</i>	<b>Variations in the AB0 Blood Group Distribution in Denmark . . . . .</b>	<b>85</b>
<i>Harvald, B.:</i>	<i>vide Hauge, M.</i>	
<i>Hauge, M. and Harvald, B.:</i>	<b>Malignant Growths in Twins . . . . .</b>	<b>372</b>
<i>Hauge, M.:</i>	<i>vide Dencker, S. J.</i>	
<i>Helmbold, W.:</i>	<b>Sammelstatistik zur Prüfung auf Korrelationen zwischen dem weiblichen Genitalkarzinom und dem AB0- und Rhesus-System . . . . .</b>	<b>29</b>
<i>Hirschfeld, J. and Beckman, L.:</i>	<b>Distribution of the Gc-Serum Groups in Northern and Central Sweden . . . . .</b>	<b>185</b>
<i>Holmgren, G.:</i>	<i>vide Beckman, L.</i>	
<i>Huehns, E. R.:</i>	<i>vide Gammack, D. B.</i>	
<i>Huizinga, J.:</i>	<i>vide Smits, M.</i>	
<i>Hynie, J.:</i>	<i>vide Blehová, B.</i>	

<i>Jonsson, L.:</i>	vide <i>Cederlöf, R.</i>	
<i>Kaij, L.:</i>	vide <i>Cederlöf, R.</i>	
<i>Kaij, L.:</i>	vide <i>Dencker, S. J.</i>	
<i>Kemp, T.:</i>	<b>Two New Pathological Concepts. The Chromosomal Diseases and the Global Diseases</b> . . . . .	196
<i>Kirk, R. L. and Lai, L. Y. C.:</i>	<b>The Distribution of the Haptoglobin and Transferrin Groups in South and South East Asia</b> . . . . .	97
<i>Lai, L. Y. C.:</i>	vide <i>Kirk, R. L.</i>	
<i>Lehmann, H.:</i>	vide <i>Gammack, D. B.</i>	
<i>Lehtovaara, R.:</i>	vide <i>Beckman, L.</i>	
<i>Leon, N.; Da Silva Coelho Neto, A.; Saldanha, P. H.; De Carvalho, C. A. and De Uhlha Cintra, A. B.:</i>	<b>The Laurence-Moon Syndrome. A Pedigree with Uncommon Features</b> . . . . .	217
<i>Liebrich, K. G.:</i>	vide <i>Schwarzfischer, F.</i>	
<i>Mäkelä, O.:</i>	vide <i>Beckman, L.</i>	
<i>Mohr, J.:</i>	vide <i>Brandtzæg, B.</i>	
<i>Nemeskéri, J. and Thoma, A.:</i>	<b>Ivád: An Isolate in Hungary</b> . . . . .	230
<i>Nielsen, A.:</i>	<b>Letter to the Editor</b> . . . . .	178
<i>Nielsen, A.:</i>	vide <i>Dencker, S. J.</i>	
<i>Nyul, L. and Adler, P.:</i>	<b>Correlation between the Development of Different Teeth</b> . . . . .	154
<i>Oei, T. L.:</i>	<b>A Genetic Investigation Arising from Two Cases of Favism</b> . . . . .	205
<i>Pedersen, H.:</i>	<b>The Distribution of the AB0-Blood Groups in the Danish Population</b> . . . . .	65
<i>Saldanha, P. H.:</i>	vide <i>Leon, N.</i>	
<i>Sammalisto, L.:</i>	<b>The Determination of Zygosity in a Study of Finnish Twins</b> . . . . .	251
<i>Schwarzfischer, F. und Liebrich, K. G.:</i>	<b>Zur Serologie, Genetik und Populationsgenetik der MNS-Typen; ihre Häufigkeit im süddeutschen Raum</b> . . . . .	317
<i>Sekla, B.:</i>	vide <i>Blehová, B.</i>	
<i>Shooter, E. M.:</i>	vide <i>Gammack, D. B.</i>	
<i>Smårs, G.; Beckman, L. and Böök, J. A.:</i>	<b>Osteogenesis imperfecta and Blood Groups</b> . . . . .	134
<i>Smits, M. and Huizinga, J.:</i>	<b>Familial Occurrence of Phaeochromocytoma</b> . . . . .	137
<i>Solth, K.:</i>	<b>Inwieweit stimmen die Fingerleisten der Familienangehörigen überein? Ein Beitrag zur genetischen Determination der Fingerleisten</b> . . . . .	162
<i>Stárka, L.:</i>	vide <i>Blehová, B.</i>	
<i>Strobel, D.:</i>	<b>Ergänzungen zu der Arbeit von F. Vogel und D. Strobel «Über die Populationsgenetik der AB0-Blutgruppen (I. Mitteilung)»</b> . . . . .	370
<i>Thoma, A.:</i>	vide <i>Nemeskéri, J.</i>	
<i>Zerbin-Rüdin, E.:</i>	<b>Fertilität und Nachkommenzahl von einmal consanguin und einmal nichtconsanguin verheirateten Probanden</b> . . . . .	17
<i>Index auctorum</i>	ad Vol. 11 . . . . .	380
<i>Index rerum</i>	ad Vol. 11 . . . . .	379
<i>Libri</i>	. . . . .	179, 286
<i>Varia</i>	. . . . .	378